

慢性ネコの汎性視床皮質投射系と黒質線状体系に 及ぼす向精神薬の影響

—睡眠・覚醒周期別の検討—

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

窪 田 三 樹 男

脳内に慢性電極を埋め込んだ成熟ネコ10匹を用い、各種の向精神薬が汎性視床皮質投射系 (diffuse thalamocortical projection system, DTCPS) と黒質線状体系 (nigro-striatal system, N-SS) へ及ぼす影響を調べ、それぞれの系の神経支配様式と睡眠・覚醒に関連する機能およびそれぞれの系の機能的相互関係を検討した。DTCPS の指標としては視床非特殊核の右側外側中心核 (right central lateral nucleus, R-CL) を単一刺激して得られる群発 (burst) を用い、これを視床紡錘波 (thalamic-spindle, Th-S) と呼ぶこととし、N-SS の指標としては左側尾状核 (left caudate nucleus, L-Cd) を単一刺激して得られる群発の尾状核紡錘波 (caudate-spindle, Cd-S) を用い、これらの誘発紡錘波 (evoked spindle) に対する向精神薬と生理的食塩水 (saline, SLN) の影響を、投与前、投与後0-2時間、投与後2-4時間の3群に分けて比較検討した。用いた向精神薬はクロールプロマジン (chlorpromazine, CPZ)、ハロペリドール (haloperidol, HPD)、イミプラミン (imipramine, IMP)、ジアゼパム (diazepam, DZP) である。これらの1mg/kgを伏在静脈から投与した。観察したのは覚醒期、微睡眠期、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の全睡眠・覚醒周期である。その結果、CPZはTh-Sの振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後0-2時間中の逆説睡眠期で減少させ、Th-Sの持続を投与後全経過中の逆説睡眠期で短縮させ、Cd-Sの振幅を投与後2-4時間中の紡錘波・徐波睡眠期で増大させ、Cd-Sの持続を投与後全経過中の逆説睡眠期で短縮させた。HPDはTh-Sの振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後0-2時間中の微睡眠期および投与後2-4時間中の逆説睡眠期で減少させ、Th-Sの持続を投与後2-4時間中の覚醒期と投与後0-2時間中の微睡眠期で短縮させ、Cd-Sの振幅を投与後2-4時間中の覚醒期と投与後全経過中の微睡眠期および投与後2-4時間中の逆説睡眠期で減少させ投与後2-4時間中の紡錘波・徐波睡眠期で増大させ、Cd-Sの持続を投与後0-2時間中の微睡眠期で短縮させた。IMPは投与後0-2時間中の紡錘波・徐波睡眠期と投与後2-4時間中の逆説睡眠期でTh-SとCd-Sの振幅を減少させ、持続を短縮させ、投与後0-2時間中の微睡眠期でCd-Sの持続を短縮させた。DZPはTh-Sの振幅を投与後全経過中の全ての睡眠・覚醒段階で減少させ、Th-Sの持続を投与後0-2時間中の微睡眠期と投与後全経過中の紡錘波・徐波睡眠期および投与後2-4時間中の逆説睡眠期で短縮させ、Cd-Sの振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後0-2時間中の微睡眠期で減少させ投与後0-2時間中の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で増大させ、Cd-Sの持続を投与後0-2時間中の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で延長させた。以上の結果は、意識に関する抑制系を構成すると考えられているDTCPSと行動に関する抑制系を構成すると考えられているN-SSには様々な神経伝達機構が関与し、それぞれの系の機能は睡眠・覚醒周期に連動していることと、両系が機能的に関連し合っていることを推測させる。

Key words psychotropics, diffuse thalamocortical projection system, nigro-striatal system, thalamic-spindle, caudate-spindle

Morison ら¹⁾により、視床の中継核 (特殊核) を経て皮質と結合する特殊投射系 (specific projection system) の他に視床の低頻度刺激によって広汎な皮質領域に漸増反応 (recruiting response) が誘発される視床核 (非特殊核) が存在することが発見され、非特殊投射系 (non-specific projection system) と呼ばれた。この非特殊投射系はその後 Jasper²⁾の研究により、注意、意識、脳波のリズムの調節などに関する高位の総合機能を営むものと想定され、視床網様系 (thalamic reticular system) また

は汎性視床皮質投射系 (diffuse thalamocortical projection system, DTCPS) と呼ばれている。Jasper³⁾は視床網様系に含まれる外側中心核 (central lateral nucleus, CL) を単一刺激して自発紡錘波 (spontaneous spindle) と区別し難い群発が出現することと、同部位の低頻度刺激による漸増反応について最も即座に漸増・漸減が生ずる部位は単一刺激で反応の潜時が最も短い部位と一致することを観察し、群発が皮質に広がる時間が遅く記録部位によって漸増反応の潜時に長短があるのは視床網様系が

平成5年9月2日受付, 平成5年11月9日受理

Abbreviations: Ach, acetylcholine; BDZ, benzodiazepine; Cd, caudate nucleus; Cd-S, caudate-spindle; CL, central lateral nucleus; CM, central medial nucleus; CPZ, chlorpromazine; DA, dopamine; DTCPS, diffuse thalamocortical projection system; DZP, diazepam; EEGAR, electroencephalogram arousal reaction; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; GABA, γ -amino-butyric acid; HPD, haloperidol; IMP, imipramine; L-ASG, left anterior

ムルチナプティクシステムを構成しているためであるとした。

Umbach⁴⁾はネコの下位離断脳を用いて尾状核 (caudate nucleus, Cd) を単一刺激すると、同側および対側の Cd, 視床非特殊核 (髄板内核と前核), 大脳皮質運動野に後発射 (Nachentladung) が生じることを観察した。Buchwald ら⁵⁾は Cd の単一刺激で皮質の大部分やその他に群発が出現することを示し、これを尾状核紡錘波 (caudate-spindle, Cd-S) と呼んだ。Heuser ら⁶⁾は Cd が視床内側中心核 (central medial nucleus, CM) と視床前腹側核 (ventral anterior nucleus, VA) とで尾状核ループ (caudate-loop) と呼ぶフィードバック回路を構成し、CM から Cd を経て VA に至る回路は CM から VA に上昇する神経情報に対する修飾入力になっているとした。Buchwald ら⁷⁾は Cd-S を生ずるような低頻度刺激を Cd に加え、動物に抑制的な行動上の変化が起こることを観察し、Cd は Moruzzi ら⁸⁾の主張する上行性網様体賦活系 (ascending reticular activating system) に対する拮抗系を構成するとした。

今回、無麻酔・無拘束のネコを用い、DTCPS に含まれる CL と黒質線状体系 (nigro-striatal system, N-SS) に含まれる Cd に慢性的に電極を埋め込み、その両者を個別に刺激することによって得られる誘発紡錘波を各種の向精神薬の影響下で比較することにより、それぞれの系の神経支配様式と睡眠・覚醒周期に連動する機能およびその相互関係を明らかにすることを意図して本研究を行った。

対象および方法

1. 電極埋め込み手術

本実験には、よく馴れた成熟ネコ10匹を用いた。電極埋め込み手術は、Yamaguchi ら⁹⁾、安藤¹⁰⁾、竹島¹¹⁾、武内¹²⁾に記載された方法に従った。手術は、ペントバルビタール 30~35mg/kg の腹腔内注射による麻酔下で行った。頭蓋冠を露出した後、記録用皮質電極である 2mm 直径のステンレス鋼ネジ電極を頭蓋骨を通して硬膜上に接するように埋め込んだ。埋め込み部位は、両側の運動領 (anterior sigmoid gyrus) と体性感覚領 (posterior sigmoid gyrus) とした。不関電極は前頭洞上壁のほぼ正中に、接地用電極は後頭結節の直前にそれぞれネジ電極を埋め込んだ。深部電極は、ステンレス鋼ルンパール針 (直径 0.8mm, 内径 0.5mm) に直径 0.2mm のエナメル線を挿入し、エポキシライトを焼き付けて絶縁した同心針電極を用いた。同心針電極の内針と外針の先端距離は約 1mm で、それぞれの先端より約 0.5mm の幅で絶縁塗料を剝離し、刺激または記録のための電極として用いた。刺激用深部電極は、右側外側中心核 (right central lateral nucleus, R-CL) と左側尾状核 (left caudate nucleus, L-Cd) に埋め込んだ。深部脳波導出部位は、右側背側海馬 (right dorsal hippocampus) と左側中脳網様体 (left midbrain reticular formation) とした。これら深部への電極挿入は Jasper ら¹³⁾と Snider ら¹⁴⁾の脳図表に基づき、東大脳研式脳定位固定装置を用いて行った。深部電極の正確な定位のために、CL では低頻度電気刺激 (8c/s, 0.5msec パルス幅の矩形

波刺激) によって皮質に広汎に漸増反応が誘発されること、背側海馬では電極挿入時に損傷発射 (injury discharge) が出現することで確認した。眼球運動記録用と筋電図記録用電極は7芯の細いビニール被覆線の先端を露出しループ状にまとめた電極を用い、両側外眼角部と両側後頭部の筋肉内に留置した。以上のすべての電極をウインチェスタープラグにハンダ付けし、プラグを歯科用合成樹脂を用いて頭蓋骨に固定した。このプラグに脳波計と連結したソケットを装着させ、慢性実験の記録と観察を行った。呼吸曲線は飽和硫酸亜鉛溶液を満たしたゴム管を腹部に巻き、その電気抵抗の変化により描き、心電図は皿電極を動物の左側前肢上部に固定した。

II. 実験手続き

無拘束状態での慢性実験は、手術の影響などの全身状態を考慮し、術後2週間以上経過した後に行った。実験は、遮音され温度調節のできるシールドルーム内で行った。ネコは観察箱に入れられ、記録と刺激用の一本に束ねられたリード線を頭部に接続されているが、観察箱内を自由に移動できるようにした。観察箱の前面は一方方向ガラスとし、後壁には鏡を取り付けて動物の行動が充分に観察できるようにした。

III. 刺激実験

刺激は、0.5msec パルス幅の矩形波を単一刺激として、3秒に1回の頻度で30回与えた。刺激強度は、紡錘波・徐波睡眠期に刺激による群発が皮質に誘発される最小閾値電圧を動物毎に選んだ。この電圧による刺激を覚醒期を含めたその他の睡眠段階において与えると、紡錘波・徐波睡眠期で得られた誘発紡錘波とは最大振幅も持続も異なるが同様の紡錘波が誘発され、睡眠・覚醒の全ての段階で誘発紡錘波が観察可能であった。刺激実験は、向精神薬投与前2時間と投与後4時間の間で行った。投与前では、全ての睡眠・覚醒段階で CL と Cd の刺激を個別に行い、各段階につき一連の視床紡錘波 (thalamic-spindle, Th-S) と Cd-S の記録が2回以上得られるようにし、これを対照記録 (control) とした。投与後は、CL と Cd の刺激を注射直後、5分後、10分後に行い、注射後60分までは10分毎に行い、注射後60分以後は20分毎に行った。

IV. 脳波記録

脳波記録は観察箱内の動物が環境に充分に馴れ、覚醒期から次第に睡眠に移行し脳波上に睡眠紡錘波 (sleep spindle) が出現するのを待って行った。記録は大脳皮質と深部脳波、眼球運動、筋電図、呼吸および心電図のポリグラフ記録とし、これを14素子インク書き脳波計 EEG-4142 (日本光電、東京) を用い、1.5cm/sec の紙送り速度で記録した。CL と Cd の刺激には電気刺激装置 SS-1101 (日本光電) とアイソレーター SS-101J (日本光電) を用いた。皮質に誘発された反応は磁気記録再生装置 DFR-3515 (ソニー、東京) で記録し、データ処理用電算機 ATAC-210 (日本光電) で同時に観察した。

V. 睡眠・覚醒段階

睡眠・覚醒段階は Okuma ら¹⁵⁾の記載に基づき、動物の行動とポリグラフ記録から覚醒期 (wakefulness), 微睡眠期 (drowsiness), 紡錘波・徐波睡眠期 (spindling & slow-wave sleep), 逆

sigmoid gylus; L-Cd, left caudate nucleus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus; NA, noradrenaline; NREM, non rapid eye movement; N-SS, nigro-striatal system; R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-CL, right central lateral nucleus; REM, rapid eye movement; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; SLN, saline; S & S-W sleep, spindling & slow-wave sleep; Th-S, thalamic-spindle; VA, ventral anterior nucleus

説睡眠期 (paradoxical sleep) の4期に大別した。

VI. 対 象

それぞれの向精神薬を10例のネコに投与した後、全ての誘発紡錘波が消失した例は誘発紡錘波が存在した他の例に対し振幅と持続の相対的な比較をすることはできないので対象から除外した。また、1例毎に得られた対象数は、睡眠・覚醒段階の別や投与した薬物の違いによって様々に異なった。特に紡錘波・徐波睡眠期では、誘発紡錘波が睡眠紡錘波に重なっていたり連続していることがあり、これを排除すると恒常的には最低6個の誘発紡錘波が得られた。そこで条件を統一するために、他の睡眠・覚醒段階においても6個の誘発紡錘波を計測の対象としたが、この際には5回目毎の刺激による誘発紡錘波を機械的に抽出した。また個々の Th-S と Cd-S の振幅と持続は実測によって計ったが、それらは薬物による影響の他に様々な要因によって変化した。第一に睡眠・覚醒段階の違いによるもの、次に実験毎に求められる刺激強度の違いによるもの、そして動物の個体差によるものなどである。そこで個々の実験毎に生じるばらつきを統一するために、睡眠・覚醒段階別に得られた対照の振幅と持続の平均値をとり、これを100%とし、注射後の値の増減は対照に対する百分率で表した。

VII. 統計学的方法

対照記録が薬物投与前の2時間の範囲で記録されていることにに基づき、薬物投与後4時間にわたる記録を前半の0-2時間(投与後0-2時間)と後半の2-4時間(投与後2-4時間)とに分け、対照を1.000として分散分析によるF検定を行った。様々な薬物投与後の多群間の平均値の差の検定には、ライオン法による多重比較のt検定を行った。その際、 $p < 0.05$ を有意

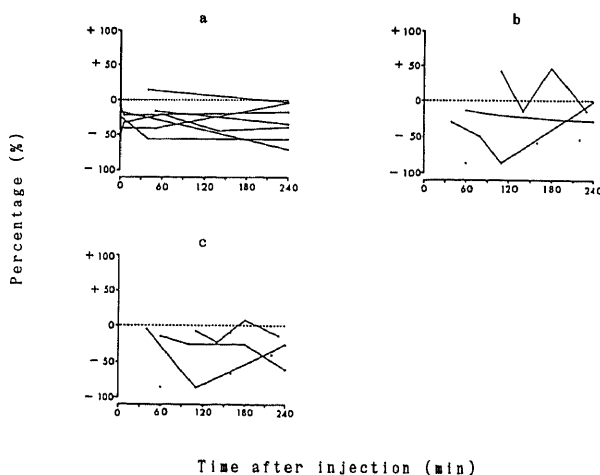


Fig.1. Changes in the amplitude and duration of the thalamic-spindles after intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Chlorpromazine decreases the amplitude of spindles at wakefulness (from 0 to 240 min after injection) and paradoxical sleep (from 0 to 120 min after injection) and shortens the duration of spindles at paradoxical sleep (from 0 to 240 min after injection). a, amplitude; b, amplitude; c, duration; a, wakefulness; b, c, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

とした。得られた成績は全て平均値±標準偏差で示した。

VIII. 使用した向精神薬

向精神薬は、フェノチアジン系強力精神安定薬のクロールプロマジン (chlorpromazine, CPZ), ブチロフェノン系強力精神安定薬のハロペリドール (haloperidol, HPD), 三環系抗うつ薬のイミプラミン (imipramine, IMP), ベンゾジアゼピン系穏和精神安定薬のジアゼパム (diazepam, DZP) を選び、対照として生理的食塩水 (saline, SLN) を用いた。薬物投与量はそれぞれ 1mg/kg としたが、これによってヒトに用いる一日量に近い値が得られた。実験例数は、CPZ 10例, HPD 10例, IMP 10例, DZP 10例, SLN 8例である。以上の向精神薬や SLN は、伏在静脈より投与した。同一のネコを用いて実験を行う際には、少なくとも1週間以上の間隔をおいた。実験終了後、動物はネブタール麻酔下で深部電極に6Vの直流を通じ、10%ホルマリンを総頸動脈より注入灌流して犠牲に供した。取り出した脳は、セロイジン包埋によって固定した後に連続切片を作り、ニッスル染色を行い針先の位置を鏡検して確認した。

成 績

I. 向精神薬投与後の Th-S と Cd-S の振幅と持続の変化

1. SLN

SLN 投与後の Th-S と Cd-S の振幅と持続は、全ての睡眠・覚醒周期で顕著な変化をみせなかった。統計学的にも Th-S と Cd-S の振幅と持続に有意差は無かった。

2. CPZ

図1と図2は、CPZ 投与後に得られた Th-S と Cd-S の振幅と持続の変化を睡眠・覚醒周期別に継時的に重ね書きしたものである。

1) 覚醒期

CPZ 投与後の全経過中の覚醒期においては、図1-aのように Th-S の振幅が減少した。統計学的に Th-S の振幅に有意差があり ($F=3.782$, $df=2/34$, $p < 0.05$), 投与後0-2時間 ($0.02 < p < 0.05$) と投与後2-4時間 ($p < 0.02$) の覚醒期が対照

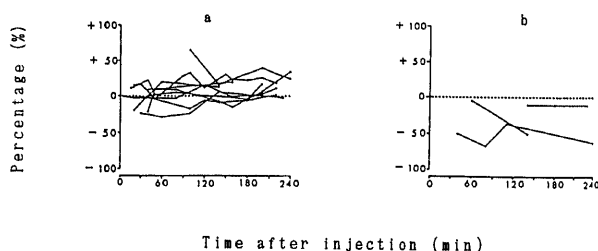


Fig.2. Changes in the amplitude and duration of the caudate-spindles after intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Chlorpromazine increases the amplitude of spindles at spindling & slow-wave sleep (from 120 to 240 min after injection) and shortens the duration of spindles at paradoxical sleep (from 0 to 240 min after injection). a, amplitude; b, duration; a, spindling & slow-wave sleep; b, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

に比較して有意に減少した。図3は、CPZ投与前後の覚醒期におけるTh-Sの振幅の減少を示す典型的な1例である。

2) 微睡眠

CPZ投与後の全経過中の微睡眠では、Th-SとCd-Sの振幅と持続に明らかな変化が無かった。統計学的にも有意差は無かった。

3) 紡錘波・徐波睡眠期

CPZ投与後の全経過中の紡錘波・徐波睡眠期では、図2-aのようにCd-Sの振幅は投与後0分から120分までは明らかな傾

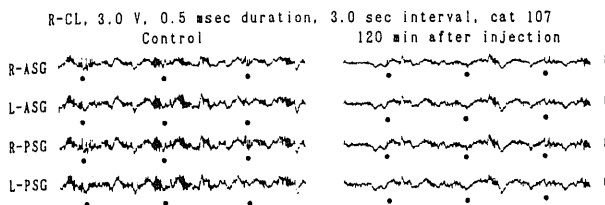


Fig. 3. Comparison of the thalamic-spindles between before and after the intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) at wakefulness. Horizontal bar indicates a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

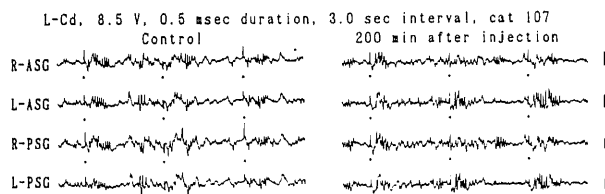


Fig. 4. Comparison of the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) at spindling & slow-wave sleep. Horizontal bar indicates a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bar indicates a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

向を示さず、120分から240分までは増大した。統計学的にはCd-Sの振幅に有意差が認められ ($F=3.807$, $df=2/80$, $p<0.05$), 投与後2-4時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に増大した ($0.001<p<0.01$). 図4は、CPZ投与前後の紡錘波・徐波睡眠期におけるCd-Sの振幅の増大を示す典型例である。

4) 逆説睡眠期

CPZ投与後の全経過中の逆説睡眠期において、図1-b & cのようにTh-Sの振幅は概ね減少し、Th-Sの持続は一樣に短縮した。図2-bのようにCd-Sの持続は全経過で短縮した。Th-Sの振幅に有意差が認められ ($F=4.401$, $df=2/34$, $p<0.05$), 投与後0-2時間の逆説睡眠期が対照に較べて有意に減少した ($0.001<p<0.01$). Th-Sの持続にも有意差が認められ ($F=8.397$, $df=2/34$, $p<0.05$), 投与後0-2時間と投与後2-4時間の逆説睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001<p<0.01$). Cd-Sの持続にも有意差が認められ ($F=$

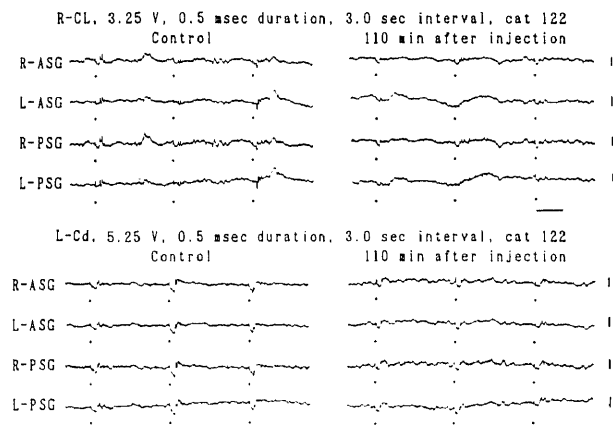


Fig. 5. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) at paradoxical sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

Table 1. A schematic representation of the influences of intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg) on the thalamic-spindles and caudate-spindles during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Change ^{a)} of							
	Thalamic-spindle				Caudate-spindle			
	Amplitude		Duration		Amplitude		Duration	
	0-2 ^{b)}	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4
Wakefulness	↓ ^{c)}	↓	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Drowsiness	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
S & S-W sleep ^{d)}	ns	ns	ns	ns	ns	↑	ns	ns
Paradoxical sleep	↓	ns	↓	↓	ns	ns	↓	↓

a) Alterations in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle after injection of drug. b) 0-2, time (hr) after injection; 2-4, time (hr) after injection. c) ↓, decrease in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ↑, increase in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ns, no significant change. d) S & S-W sleep, spindling & slow-wave sleep.

8.928, $df=2/24$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間と投与後 2-4 時間の逆説睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001<p<0.01$). 図 5 は, CPZ 投与前後の逆説睡眠期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である.

以上の結果をまとめたものが表 1 である. CPZ 投与後, Th-S の振幅は, 投与後全経過中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の逆説睡眠期で有意に減少した. Th-S の持続は, 投与後全経過中の逆説睡眠期で有意に短縮した. Cd-S の振幅は, 投与後 2-4 時間中の紡錘波・徐波睡眠期で有意に増大した. Cd-S の持続は, 投与後全経過中の逆説睡眠期で有意に短縮した.

3. HPD

図 6 と図 7 は, HPD 投与後の Th-S と Cd-S の変化を睡眠・覚醒周期別に経時的に重ね書きしたものである.

1) 覚醒期

HPD 投与後の全経過中の覚醒期においては, 図 6-a & d のように Th-S の振幅は全経過に渡って減少し, Th-S の持続も全経過に渡って短縮した. 図 7-a のように Cd-S の振幅も投与直

後から減少し, 時間経過とともにその傾向を強めた. Th-S の振幅には有意差があり ($F=15.673$, $df=2/39$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間 ($0.001<p<0.01$) と投与後 2-4 時間 ($p<0.001$) の覚醒期が対照に比較して有意に減少した. Th-S の持続にも有意差が認められ ($F=10.051$, $df=2/39$, $p<0.01$), 投与後 2-4 時間の覚醒期が対照に比較して有意に短縮した ($p<0.001$). Cd-S の振幅にも有意差があり ($F=5.381$, $df=2/15$, $p<0.05$), 投与後 2-4 時間の覚醒期が対照に比較して有意に減少した ($0.001<p<0.01$). 図 8 は, HPD 投与前後の覚醒期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である.

2) 微睡眠期

HPD 投与後の全経過中の微睡眠期については, 図 6-b のように Th-S の振幅は投与後間もなく急速に減少し, 120 分以後は徐々に元の振幅に戻った. 図 6-e のように Th-S の持続は投与後間もなく短縮し, 投与後 60 分頃の比較的早期に元に復した. 一方, 図 7-b のように Cd-S の振幅は全経過に渡って減少した. 図 7-e のように Cd-S の持続は投与後間もなく短縮した.

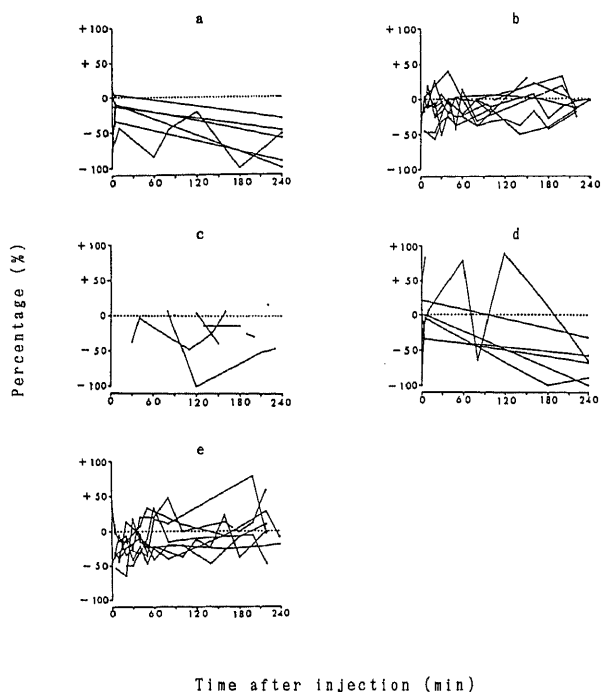


Fig. 6. Changes in the amplitude and duration of the thalamic spindles after intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Haloperidol decreases the amplitude of spindles at wakefulness (from 0 to 240 min after injection), drowsiness (from 0 to 120 min after injection) and paradoxical sleep (from 120 to 240 min after injection) and shortens the duration of spindles at wakefulness (from 120 to 240 min after injection) and drowsiness (from 0 to 120 min after injection). a, b, c, amplitude; d, e, duration; a, d, wakefulness; b, e, drowsiness; c, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

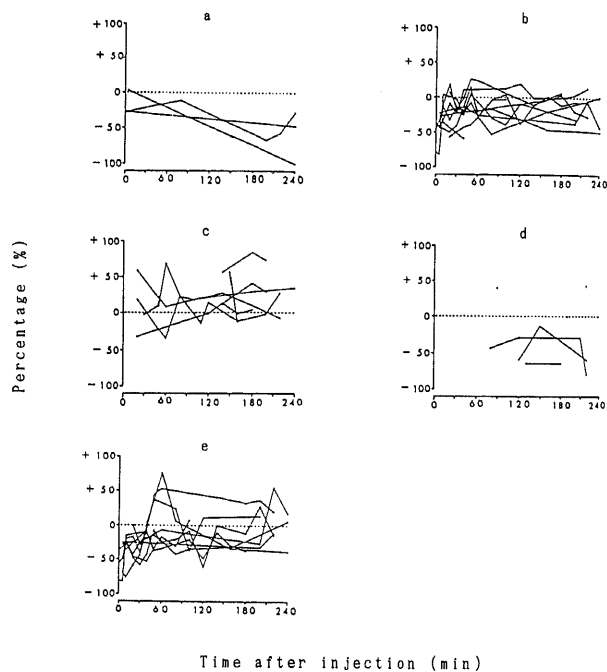


Fig. 7. Changes in the amplitude and duration of the caudate-spindles after intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Haloperidol decreases the amplitude of spindles at wakefulness (from 120 to 240 min after injection), drowsiness (from 0 to 240 min after injection) and paradoxical sleep (from 120 to 240 min after injection) and increases it at spindling & slow-wave sleep (from 120 to 240 min after injection). Haloperidol shortens the duration of spindles at drowsiness (from 0 to 120 min after injection). a, b, c, d, amplitude; e, duration; a, wakefulness; b, e, drowsiness; c, spindling & slow-wave sleep; d, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

が、投与後60分頃には対照時のレベルに戻った。Th-Sの振幅には有意差が認められ ($F=5.273$, $df=2/108$, $p<0.01$)、投与後0-2時間の微睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($0.001<p<0.01$)。Th-Sの持続にも有意差がみられ ($F=5.475$, $df=2/108$, $p<0.01$)、投与後0-2時間の微睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001<p<0.01$)。Cd-Sの振幅にも有意差があり ($F=9.224$, $df=2/107$, $p<0.01$)、投与後0-2時間 ($p<0.001$)と投与後2-4時間 ($0.02<p<0.05$)の微睡眠期が対照に比較して有意に減少した。Cd-Sの持続にも有意差があり ($F=7.832$, $df=2/107$, $p<0.01$)、投与後0-2時間の微睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($p<0.001$)。図9は、HPD投与前後の微睡眠期におけるTh-SとCd-Sの変化を示す典型例である。

3) 紡錘波・徐波睡眠期

HPD投与後の全経過中の紡錘波・徐波睡眠期においては、図7-cのようにCd-Sの振幅が投与後90分頃から240分頃まで全体に増大した。Cd-Sの振幅に有意差があり ($F=4.502$, $df=2/61$, $p<0.05$)、投与後2-4時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に増大した ($0.001<p<0.01$)。図10は、HPD投与前後の紡錘波・徐波睡眠期におけるCd-Sの変化を示す典型例である。

4) 逆説睡眠期

HPD投与後の全経過中の逆説睡眠期においては、図6-cのように投与後全経過に渡ってTh-Sの振幅が減少した。一方、図7-dのように投与後全経過に渡ってCd-Sの振幅が減少した。Th-Sの振幅に有意差が認められ ($F=4.790$, $df=2/32$, $p<0.05$)、投与後2-4時間の逆説睡眠期が対照に較べて有意に減少した ($0.001<p<0.01$)。Cd-Sの振幅にも有意差が認められ ($F=3.877$, $df=2/28$, $p<0.05$)、投与後2-4時間の逆説睡眠期が対照に較べて有意に減少した ($0.001<p<0.02$)。図11は、HPD投与前後の逆説睡眠期におけるTh-SとCd-Sの変化を示す典型例である。

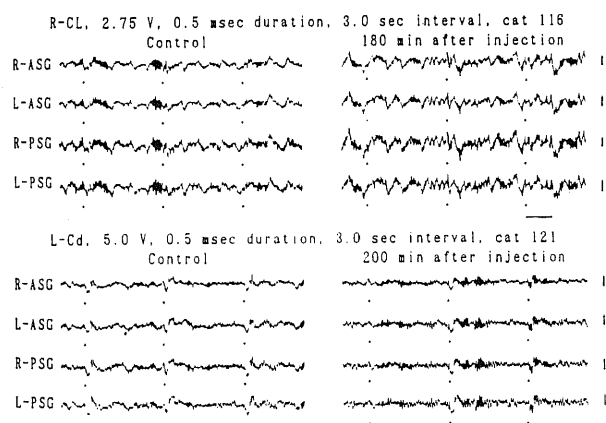


Fig. 8. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) at wakefulness. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

以上の結果をまとめたものが表2である。HPD投与後、Th-Sの振幅は、投与後全経過中の覚醒期と投与後0-2時間中の微睡眠期および投与後2-4時間中の逆説睡眠期で有意に減少した。Th-Sの持続は、投与後2-4時間中の覚醒期と投与後0-2時間中の微睡眠期で有意に短縮した。Cd-Sの振幅は、投与後2-4時間中の覚醒期と投与後全経過中の微睡眠期および投与後2-4時間中の逆説睡眠期で有意に減少し、投与後2-4時間中の紡錘波・徐波睡眠期で有意に増大した。Cd-Sの持続は、投与後0-2時間中の微睡眠期で有意に短縮した。

4. IMP

図12と図13は、IMP投与後のTh-SとCd-Sの変化を睡眠・覚醒周期別に継時的に重ね書きしたものである。

1) 覚醒期

IMP投与後の全経過中の覚醒期において、Th-SとCd-Sの振幅と持続は共にかなりのばらつきを示し、統計学的な有意差は無かった。

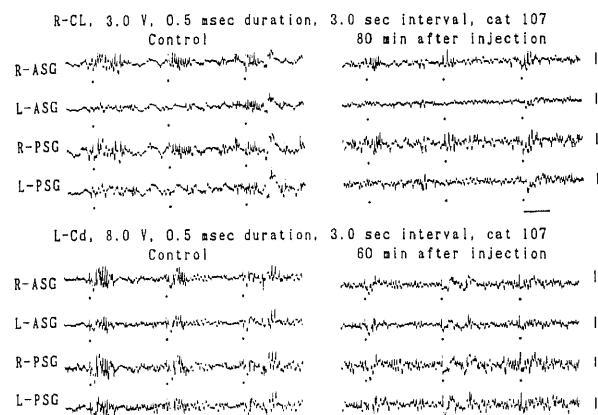


Fig. 9. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) at drowsiness. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

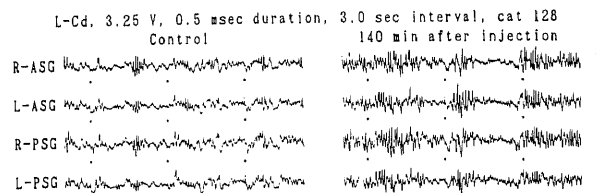


Fig. 10. Comparison of the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) at spindling & slow-wave sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

2) 微睡眠期

IMP 投与後の全経過中の微睡眠期では、図 13-c のように Cd-S の持続は投与後間もなく短縮し、120分以後は次第に基準線のレベルに戻り始め、240分でほぼ元に戻った。Cd-S の持続に有意差が認められ ($F=6.016$, $df=2/69$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間の微睡眠期が対照に較べて有意に短縮した ($0.001<p<0.01$)。図14は、IMP 投与前後の微睡眠期における Cd-S の変化を示す典型例である。

3) 紡錘波・徐波睡眠期

IMP 投与後の全経過中の紡錘波・徐波睡眠期では、図 12-a のように Th-S の振幅は投与後間もなく減少し始め、150分以後急速に基準線に戻った。図 12-c のように Th-S の持続も投与後間もなく短縮し始め、150分以後急速に基準線に戻った。図 13-a のように Cd-S の振幅は投与後間もなく減少し始め、120分以後急速に基準線に復帰した。図 13-d のように Cd-S の持続は投与後60分までに急速に短縮し、120分以後は徐々に基準線に復帰した。Th-S の振幅に有意差が認められ ($F=8.874$,

$df=2/114$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($p<0.001$)。Th-S の持続にも有意差があり ($F=13.723$, $df=2/114$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($p<0.001$)。Cd-S の振幅にも有意差があり ($F=8.682$, $df=2/105$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($p<0.001$)。Cd-S の持続にも有意差があり ($F=13.165$, $df=2/105$, $p<0.01$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($p<0.001$)。図15は、IMP 投与前後の紡錘波・徐波睡眠期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である。

4) 逆説睡眠期

動物に IMP を投与すると、投与後 2 時間位まで逆説睡眠期

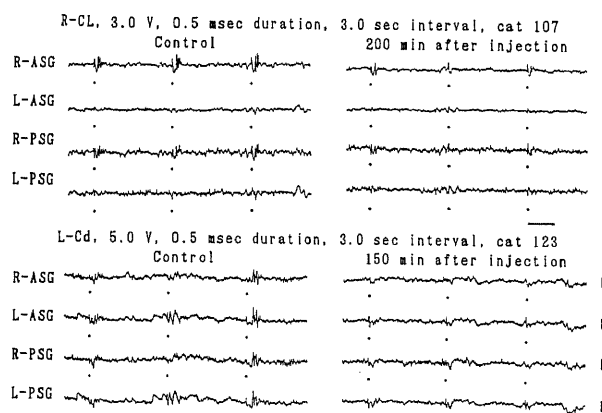


Fig. 11. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) at paradoxical sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

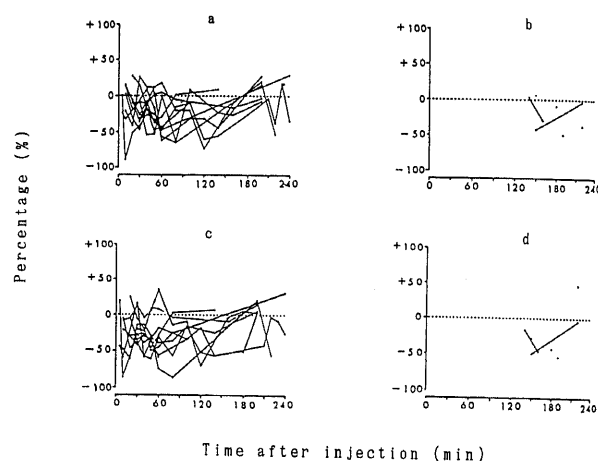


Fig. 12. Changes in the amplitude and duration of the thalamic-spindles after intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Imipramine decreases the both of amplitude and duration of spindles at spindling & slow-wave sleep (from 0 to 120 min after injection) and paradoxical sleep (from 120 to 240 min after injection). a, b, amplitude; c, d, duration; a, c, spindling & slow-wave sleep; b, d, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

Table 2. A schematic representation of the influences of intravenous injection of haloperidol (1 mg/kg) on the thalamic-spindles and caudate-spindles during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Change ^{a)} of							
	Thalamic-spindle				Caudate-spindle			
	Amplitude		Duration		Amplitude		Duration	
	0-2 ^{b)}	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4
Wakefulness	↓ ^{c)}	↓	ns	↓	ns	↓	ns	ns
Drowsiness	↓	ns	↓	ns	↓	↓	↓	ns
S & S-W sleep ^{d)}	ns	ns	ns	ns	ns	↑	ns	ns
Paradoxical sleep	ns	↓	ns	ns	ns	↓	ns	ns

a) Alterations in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle after injection of drug. b) 0-2, time (hr) after injection; 2-4, time (hr) after injection. c) ↓, decrease in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ↑, increase in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ns, no significant change. d) S & S-W sleep, spindling & slow-wave sleep.

自体が全く生じなかった。Th-S を測定し得た最初の逆説睡眠期は投与後140分あたりに生じ、その後240分までに10例の動物で合計8回の逆説睡眠期を記録した。この間、図12-b & dのようにTh-Sの振幅は減少し、Th-Sの持続も短縮した。Cd-Sを

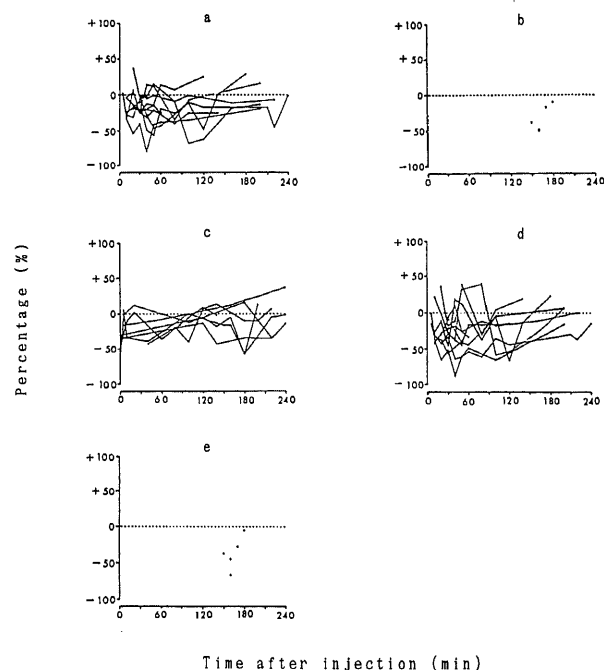


Fig. 13. Changes in the amplitude and duration of the caudate-spindles after intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Imipramine decreases the both of amplitude and duration of spindles at spindling & slow-wave sleep (from 0 to 120 min after injection) and paradoxical sleep (from 120 to 240 min after injection) and shortens the duration of spindles at drowsiness (from 0 to 120 min after injection). a, b, amplitude; c, d, e, duration; c, drowsiness; a, d, spindling & slow-wave sleep; b, e, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

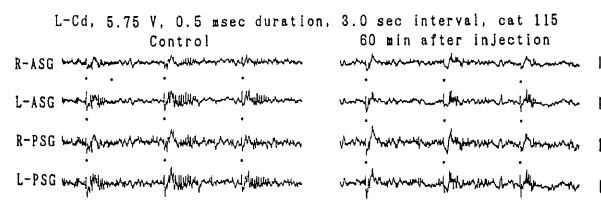


Fig. 14. Comparison of the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) at drowsiness. Horizontal bar indicates a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

測定し得た最初の逆説睡眠期は投与後150分頃に生じ、240分までに10例の動物で合計5回記録された。この間、図13-b & eのようにCd-Sの振幅は減少し、Cd-Sの持続は短縮した。統計学的には投与後0-2時間が存在しないため、対照と投与後2-4時間とをライオン法による多重比較のt検定で比較した。その結果、逆説睡眠期には対照に比較してTh-Sの振幅 ($0.001 < p < 0.01$) とCd-Sの振幅 ($p < 0.001$) が有意に減少し、Th-Sの持続 ($0.02 < p < 0.05$) とCd-Sの持続 ($0.01 < p < 0.02$) が有意に短縮した。図16は、IMP投与前後の逆説睡眠期における

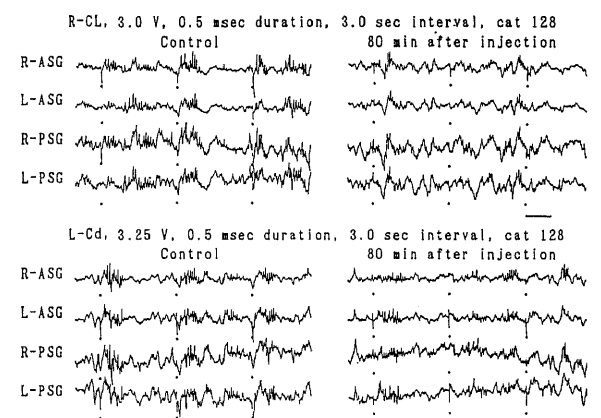


Fig. 15. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) at spindling & slow-wave sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

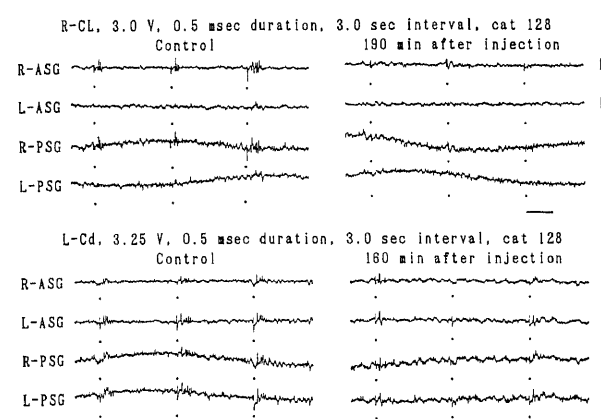


Fig. 16. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) at paradoxical sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

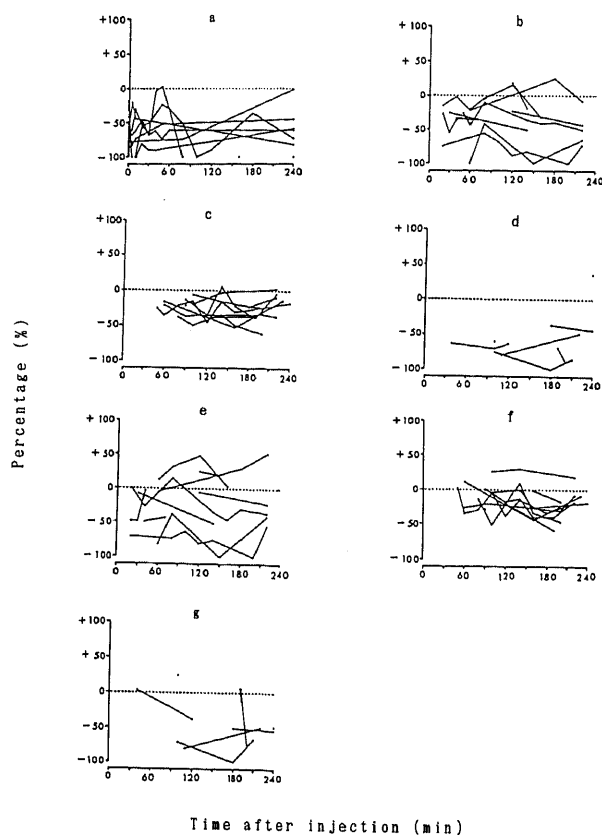


Fig. 17. Changes in the amplitude and duration of the thalamic-spindles after intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Diazepam decreases the amplitude of spindles at each stage of the sleep-wakefulness cycle (from 0 to 240 min after injection) and shortens the duration of the spindles at drowsiness (from 0 to 120 min after injection), spindling & slow-wave sleep (from 0 to 240 min after injection) and paradoxical sleep (from 120 to 240 min after injection). a, b, c, d, amplitude; e, f, g, duration; a, wakefulness; b, e, drowsiness; c, f, spindling & slow-wave sleep; d, g, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

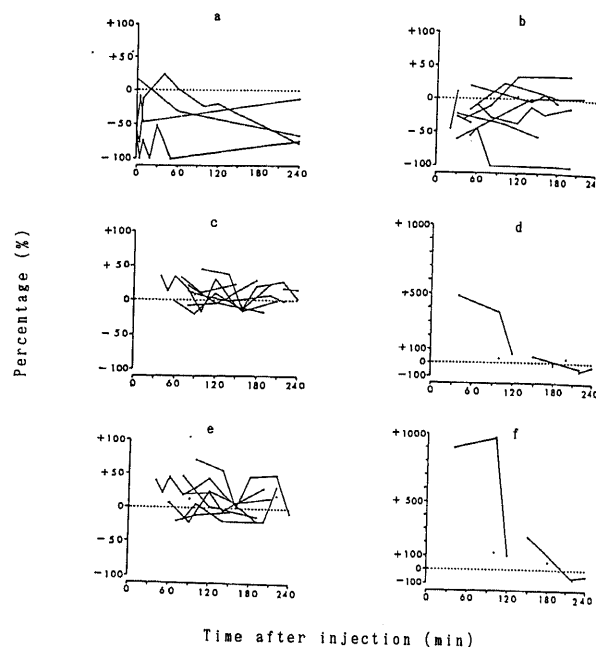


Fig. 18. Changes in the amplitude and duration of the caudate-spindles after intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) into 10 cats during every stage of the sleep-wakefulness cycle. Diazepam decreases the amplitude of spindles at wakefulness (from 0 to 240 min after injection) and drowsiness (from 0 to 120 min after injection) and increases it at spindling & slow-wave sleep (from 0 to 120 min after injection) and paradoxical sleep (from 0 to 120 min after injection). Diazepam prolongs the duration of spindles at spindling & slow-wave sleep (from 0 to 120 min after injection) and paradoxical sleep (from 0 to 120 min after injection). a, b, c, d, amplitude; e, f, duration; a, wakefulness; b, drowsiness; c, e, spindling & slow-wave sleep; d, f, paradoxical sleep. Each vertical axis indicates the percentage (%) of rise and fall in the amplitude or duration of the spindles compared to the control. Each horizontal axis indicates the time after injection (min) of drug. -----, standard line of 0%; — or •, mean ratio of the amplitude or duration of the spindles observed among cats.

Table 3. A schematic representation of the influences of intravenous injection of imipramine (1 mg/kg) on the thalamic-spindles and caudate-spindles during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Change ^{a)} of							
	Thalamic-spindle				Caudate-spindle			
	Amplitude		Duration		Amplitude		Duration	
	0—2 ^{b)}	2—4	0—2	2—4	0—2	2—4	0—2	2—4
Wakefulness	ns ^{d)}	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Drowsiness	ns	ns	ns	ns	ns	ns	↓	ns
S & S-W sleep ^{d)}	↓	ns	↓	ns	↓	ns	↓	ns
Paradoxical sleep	/	↓	/	↓	/	↓	/	↓

a) Alterations in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle after injection of drug. b) 0—2, time (hr) after injection; 2—4, time (hr) after injection. c) ↓, decrease in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ↑, increase in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ns, no significant change; /, absence of subject. d) S & S-W sleep, spindling & slow-wave sleep.

Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である。

以上の結果をまとめたものが表3である。IMP 投与後、投与後0-2時間中の紡錘波・徐波睡眠期と投与後2-4時間中の逆説睡眠期で Th-S と Cd-S の振幅が有意に減少し、持続が有意に短縮した。Cd-S の持続は投与後0-2時間中の微睡眠期にも有意に短縮した。

5. DZP

図17と図18は、DZP 投与後の Th-S と Cd-S の変化を睡眠・覚醒周期別に継時的に重ね書きしたものである。

1) 覚醒期

DZP 投与後の全経過中の覚醒期では、図17-a のように Th-S の振幅は投与直後から顕著な減少をみせ、この傾向は投与後240分まで続いた。図18-a のように Cd-S の振幅も投与直後に減少し、240分まで一様な傾向を保っている。Th-S の振幅には有意差があり ($F=29.993$, $df=2/52$, $p<0.01$)、投与後0-2時間と投与後2-4時間の覚醒期が対照に比較して有意に減少した ($p<0.001$)。Cd-S の振幅にも有意差があり ($F=5.456$, $df=2/25$, $p<0.05$)、投与後0-2時間と投与後2-4時間の覚醒期が対照に比較して有意に減少した ($0.01<p<0.02$)。図19は、DZP 投与前後の覚醒期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である。

2) 微睡眠期

DZP 投与後の全経過中の微睡眠期では、図17-b & e のように Th-S の振幅は投与240分まで一様に減少し、Th-S の持続は短縮したが延長するものもみられた。図18-b のように Cd-S の振幅は投与後30分頃から減少し、以後次第に回復し、投与後90分から120分のあたりで元に戻った。Th-S の振幅に有意差があり ($F=18.406$, $df=2/59$, $p<0.01$)、投与後0-2時間と投与後2-4時間の微睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($p<0.001$)。Th-S の持続にも有意差があり ($F=4.543$, $df=2/59$, $p<0.01$)、投与後0-2時間の微睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001<p<0.01$)。一方、Cd-S の振幅にも有意差があ

り ($F=4.879$, $df=2/54$, $p<0.05$)、投与後0-2時間の微睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($0.001<p<0.01$)。図20は、DZP 投与前後の微睡眠期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である。

3) 紡錘波・徐波睡眠期

DZP 投与後の全経過中の紡錘波・徐波睡眠期では、図17-c & f のように Th-S の振幅は全経過に渡って減少し、Th-S の持続も全経過に渡って短縮した。図18-c & e のように Cd-S の振幅は増大する傾向にあり、Cd-S の持続はかなり延長した。Th-S の振幅に有意差がみられ ($F=27.825$, $df=2/63$, $p<0.01$)、

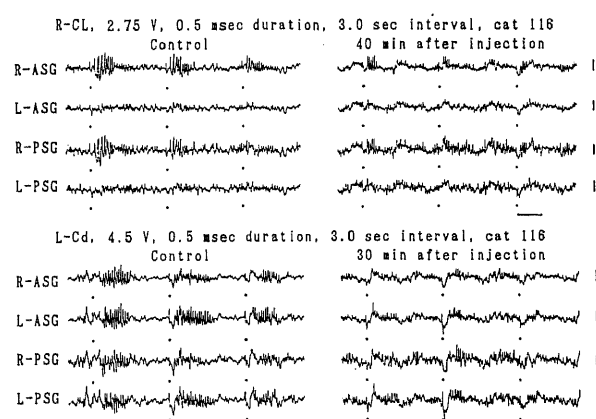


Fig. 20. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) at drowsiness. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

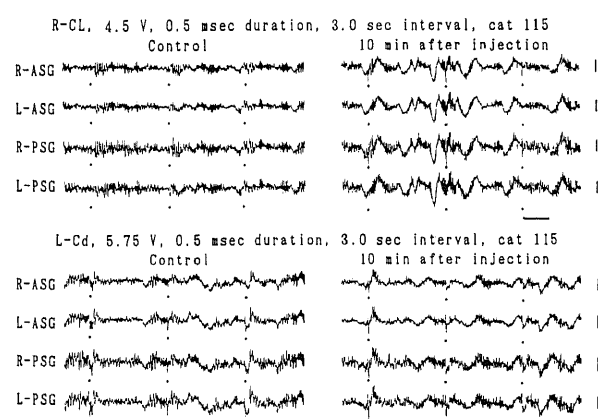


Fig. 19. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) at wakefulness. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

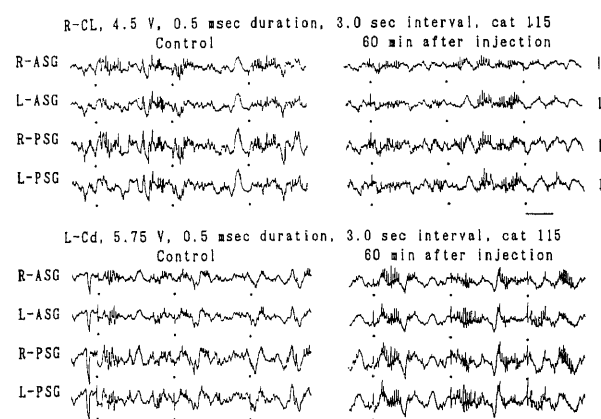


Fig. 21. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) at spindling & slow-wave sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

投与後 0-2 時間と投与後 2-4 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($p < 0.001$). Th-S の持続にも有意差があり ($F = 7.275$, $df = 2/63$, $p < 0.01$), 投与後 0-2 時間と投与後 2-4 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001 < p < 0.01$). Cd-S の振幅にも有意差が認められ ($F = 4.241$, $df = 2/61$, $p < 0.05$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に増大した ($0.001 < p < 0.01$). Cd-S の持続にも有意差が認められ ($F = 4.139$, $df = 2/64$, $p < 0.05$), 投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期が対照に比較して有意に延長した ($0.001 < p < 0.01$). 図 21 は, DZP 投与前後の紡錘波・徐波睡眠期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である.

4) 逆説睡眠期

DZP 投与後の全経過中の逆説睡眠期においては, 図 17-d & g のように Th-S の振幅は投与後 240 分まで明らかに減少した. Th-S の持続は投与後 100 分までは特別な傾向が無いが, その後 240 分までは明らかに短縮した. 図 18-d & f のよう

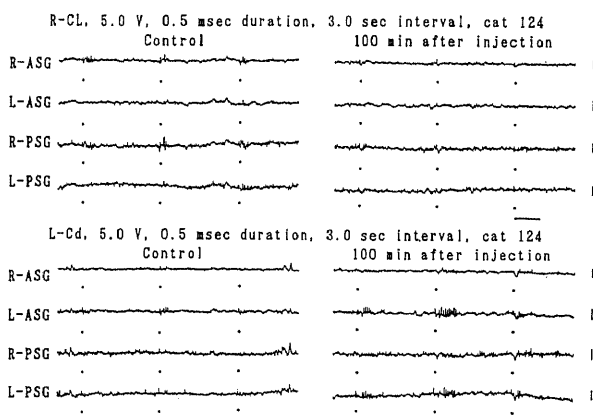


Fig. 22. Comparison of the thalamic-spindles and the caudate-spindles between before and after the intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) at paradoxical sleep. Horizontal bars indicate a time constant of 1.5 cm/sec. Vertical bars indicate a calibration of 100 μ V. Each marker (•) under the EEG is a single shock on the right central lateral nucleus (R-CL) or the left caudate nucleus (L-Cd). R-ASG, right anterior sigmoid gylus; R-PSG, right posterior sigmoid gylus; L-ASG, left anterior sigmoid gylus; L-PSG, left posterior sigmoid gylus.

に Cd-S の振幅は DZP 投与後間もなく +500% 近い値の高振幅を示し, それが 100 分あたりまで続き, 以後急速に元に戻り基準線の周辺に散在するようになる. Cd-S の持続も投与後間もなく +900% から +1000% と極端な延長を示したが, これも 120 分以後はほぼ対照値のあたりに散らばっている. Th-S の振幅に有意差があり ($F = 18.716$, $df = 2/28$, $p < 0.01$), 投与後 0-2 時間と投与後 2-4 時間の逆説睡眠期が対照に比較して有意に減少した ($p < 0.001$). Th-S の持続にも有意差があり ($F = 6.751$, $df = 2/28$, $p < 0.01$), 投与後 2-4 時間の逆説睡眠期が対照に比較して有意に短縮した ($0.001 < p < 0.01$). 一方, Cd-S の振幅にも有意差があり ($F = 13.813$, $df = 2/24$, $p < 0.01$), 投与後 0-2 時間の逆説睡眠期が対照に比較して有意に増大した ($p < 0.001$). Cd-S の持続にも有意差がみられ ($F = 15.025$, $df = 2/24$, $p < 0.01$), 投与後 0-2 時間の逆説睡眠期が対照に比べて有意に延長した ($p < 0.001$). 図 22 は, DZP 投与前後の逆説睡眠期における Th-S と Cd-S の変化を示す典型例である.

以上の結果をまとめたものが表 4 である. DZP の投与後, Th-S の振幅は, 対照に比較して覚醒期と微睡眠期, 紡錘波・徐波睡眠期, 逆説睡眠期の全ての睡眠・覚醒段階の全経過で有意に減少した. Th-S の持続は, 投与後 0-2 時間中の微睡眠期と投与後全経過中の紡錘波・徐波睡眠期および投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で有意に短縮した. Cd-S の振幅は, 投与後全経過中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の微睡眠期で有意に減少し, 投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で有意に増大した. Cd-S の持続は, 投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で有意に延長した.

II. 誘発紡錘波に対する効果の薬物間における差異

表 5, 6, 7, 8 は, 薬物投与後の Th-S と Cd-S の平均振幅と平均持続である. それらは投与後 0-2 時間と投与後 2-4 時間に分けられ, 注射前対照の平均振幅と平均持続を 1.000 としてそれに対する比率で表わされ, 睡眠・覚醒の変化につれて薬物の Th-S と Cd-S に与える影響がどのように消長するかを観察した.

1. 覚醒期

1) Th-S の振幅

表 5 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN \geq IMP > HPD \geq CPZ > DZP$ の順となり ($F = 17.363$, $df = 4/76$, $p < 0.01$), HPD と CPZ が SLN と IMP に比較して有意に Th-S の振幅を減少させ ($0.001 < p < 0.01$), DZP が他の全てに比較して有意

Table 4. A schematic representation of the influences of intravenous injection of diazepam (1 mg/kg) on the thalamic-spindles and caudate-spindles during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Change ^{a)} of							
	Thalamic-spindle				Caudate-spindle			
	Amplitude		Duration		Amplitude		Duration	
	0-2 ^{b)}	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4	0-2	2-4
Wakefulness	↓ ^{c)}	↓	ns	ns	↓	↓	ns	ns
Drowsiness	↓	↓	↓	ns	↓	ns	ns	ns
S & S-W sleep ^{d)}	↓	↓	↓	↓	↑	ns	↑	ns
Paradoxical sleep	↓	↓	ns	↓	↑	ns	↑	ns

a) Alterations in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle after injection of drug. b) 0-2, time (hr) after injection; 2-4, time (hr) after injection. c) ↓, decrease in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ↑, increase in the amplitude or duration of thalamic-spindle or caudate-spindle; ns, no significant change. d) S & S-W sleep, spindling & slow-wave sleep.

に Th-S の振幅を減少させた ($p<0.001$). 投与後 2-4 時間では $SLN>IMP\geq CPZ>DZP\geq HPD$ の順となり ($F=7.151$, $df=4/41$, $p<0.01$), IMP と CPZ が SLN に比較して有意に Th-S の振幅を減少させ ($0.001<p<0.01$), DZP と HPD が他の全てに比較して有意に Th-S の振幅を減少させた ($p<0.001$).

2) Th-S の平均持続

表 6 のように, 投与後 0-2 時間では $CPZ\geq IMP\geq SLN\geq HPD\geq DZP$ の順となったが ($F=4.338$, $df=4/76$, $p<0.01$), 薬物間に有意差は無かった. 投与後 2-4 時間では $SLN\geq IMP\geq CPZ\geq DZP>HPD$ ($F=6.263$, $df=4/39$, $p<0.01$) の順となり, HPD が他の全てに比較して有意に Th-S の持続を短縮させた ($p<0.001$).

3) Cd-S の平均振幅

表 7 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq IMP\geq CPZ\geq HPD>DZP$ の順となり ($F=3.506$, $df=4/31$, $p<0.05$), DZP が他の全てに比較して有意に Cd-S の振幅を減少させた ($0.001<p<0.01$). 投与後 2-4 時間では $IMP\geq SLN\geq CPZ\geq HPD\geq DZP$ の順となったが, 有意差は無かった.

4) Cd-S の平均持続

表 8 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq CPZ\geq DZP\geq IMP\geq HPD$ の順となり, 投与後 2-4 時間では $SLN\geq IMP\geq CPZ\geq DZP\geq HPD$ の順となったが, 共に有意差はなかった.

2. 微睡眠

1) Th-S の平均振幅

表 5 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq CPZ\geq IMP\geq HPD>DZP$ の順となり ($F=8.060$, $df=4/174$, $p<0.01$), 投与後 2-4 時間では $CPZ\geq IMP\geq SLN\geq HPD>DZP$ の順となったが ($F=6.267$, $df=4/90$, $p<0.01$), 共に DZP が他の全てに比較して有意に Th-S の振幅を減少させた ($p<0.001$).

2) Th-S の平均持続

表 6 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq IMP\geq CPZ\geq HPD>DZP$ の順となり ($F=2.947$, $df=4/174$, $p<0.05$), DZP が他の全てに比較して有意に Th-S の持続を短縮させた ($0.001<p<0.01$). 投与後 2-4 時間では $SLN\geq HPD\geq CPZ\geq IMP\geq DZP$ の順となったが, 有意差は無かった.

3) Cd-S の平均振幅

表 7 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq CPZ\geq IMP>DZP\geq HPD$ の順となり ($F=7.648$, $df=4/170$, $p<0.01$), DZP ($0.001<p<0.01$) と HPD ($p<0.001$) が他の全てに比較して有意に Cd-S の振幅を減少させた. 投与後 2-4 時間では $SLN\geq CPZ\geq DZP\geq IMP\geq HPD$ の順となったが ($F=3.002$, $df=4/88$, $p<0.05$), 薬物間に有意差は無かった.

4) Cd-S の平均持続

表 8 のように, 投与後 0-2 時間では $SLN\geq DZP\geq CPZ>IMP>HPD$ の順となり ($F=4.178$, $df=4/170$, $p<0.01$), IMP ($0.001<p<0.01$) と HPD ($p<0.001$) が他の全てに比較して有意に Cd-S の持続を短縮させた. 投与後 2-4 時間では $SLN\geq DZP\geq CPZ\geq HPD\geq IMP$ の順となったが, 有意差は無

Table 5. Amplitude of thalamic-spindles after intravenous injection of psychotropics during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Drug ^{b)}	Relative amplitude ^{a)} of thalamic-spindle					
		0-2 hr after injection			2-4 hr after injection		
		\bar{X} ^{c)}	SD	N	\bar{X}	SD	N
Wakefulness	SLN	1.044	0.199	11	1.103	0.207	8
	CPZ	0.737	0.187	12	0.679	0.206	8
	HPD	0.754	0.291	15	0.463	0.250	7
	IMP	0.914	0.281	9	0.795	0.302	16
	DZP	0.424	0.234	34	0.490	0.302	7
Drowsiness	SLN	0.971	0.185	23	0.942	0.211	15
	CPZ	0.955	0.258	49	1.029	0.246	23
	HPD	0.859	0.194	63	0.907	0.224	22
	IMP	0.923	0.205	20	0.962	0.221	23
	DZP	0.659	0.285	24	0.613	0.280	12
Spindling & slow-wave sleep	SLN	1.074	0.227	20	0.986	0.169	14
	CPZ	1.011	0.240	27	1.130	0.322	24
	HPD	0.977	0.219	22	1.006	0.262	25
	IMP	0.783	0.253	70	0.909	0.254	20
	DZP	0.725	0.118	17	0.762	0.172	22
Paradoxical sleep	SLN	1.002	0.291	13	0.908	0.233	8
	CPZ	0.651	0.415	7	0.808	0.307	8
	HPD	0.873	0.216	6	0.775	0.206	10
	IMP	/ ^{d)}	/	/	0.800	0.203	8
	DZP	0.317	0.069	6	0.529	0.386	7

a) Values in the amplitude of thalamic-spindles compared to control (mean=1.000). b) SLN, saline; CPZ, chlorpromazine; HPD, haloperidol; IMP, imipramine; DZP, diazepam. c) \bar{X} , mean; SD, standard deviation; N, number of subjects. d) /, absence of subject.

かった。

3. 紡錘波・徐波睡眠期

1) Th-S の平均振幅

表5のように、投与後0-2時間では $SLN \geq CPZ \geq HPD > IMP \geq DZP$ の順となり ($F=11.211$, $df=4/151$, $p<0.01$), IMP と DZP ($p<0.001$) が他の全てに比較して有意に Th-S の振幅を減少させた。投与後2-4時間では $CPZ \geq HPD \geq SLN \geq IMP > DZP$ の順となり ($F=6.375$, $df=4/100$, $p<0.01$), DZP が他の全てに比較して有意に Th-S の振幅を減少させた ($p<0.001$)。

2) Th-S の平均持続

表6のように、投与後0-2時間では $CPZ \geq SLN \geq HPD \geq DZP > IMP$ の順となり ($F=12.863$, $df=4/151$, $p<0.01$), IMP が他の全てに比較して有意に Th-S の持続を短縮させた ($0.001 < p < 0.01$)。投与後2-4時間では $CPZ \geq SLN \geq HPD \geq IMP \geq DZP$ の順となったが ($F=4.226$, $df=4/100$, $p<0.01$)、薬物間に有意差は無かった。

3) Cd-S の平均振幅

表7のように、投与後0-2時間では $HPD \geq DZP \geq SLN \geq CPZ > IMP$ の順となり ($F=14.744$, $df=4/156$, $p<0.01$), IMP が他の全てに比較して有意に Cd-S の振幅を減少させた ($p<0.001$)。投与後2-4時間では $HPD > CPZ \geq DZP \geq SLN \geq IMP$ の順となり ($F=5.708$, $df=4/80$, $p<0.01$), HPD が他の全てに比較して有意に Cd-S の振幅を増大させた ($0.001 < p <$

0.01)。

4) Cd-S の平均持続

表8のように、投与後0-2時間では $DZP \geq SLN \geq CPZ \geq HPD > IMP$ の順となり ($F=17.660$, $df=4/156$, $p<0.01$), IMP が他の全てに比較して有意に Cd-S の持続を短縮させた ($p<0.001$)。投与後2-4時間では $SLN \geq CPZ \geq HPD \geq IMP \geq DZP$ の順となったが、有意差は無かった。

4. 逆説睡眠期

投与後0-2時間では IMP の投与によって逆説睡眠期が出現しなかった。したがって比較の対象となったのは SLN, CPZ, HPD, DZP の4条件である。投与後2-4時間になると逆説睡眠期の出現が認められ、SLN, CPZ, HPD, IMP, DZP の5条件を比較の対象とした。

1) Th-S の平均振幅

表5のように、投与後0-2時間では $SLN \geq HPD \geq CPZ > DZP$ の順になり ($F=7.485$, $df=3/28$, $p<0.01$), DZP が他の全てに較べて有意に Th-S の振幅を減少させた ($p<0.001$)。投与後2-4時間では $SLN \geq CPZ \geq IMP \geq HPD \geq DZP$ の順となったが、有意差は無かった。

2) Th-S の平均持続

表6のように、投与後0-2時間では $SLN \geq CPZ \geq HPD \geq DZP$ の順となったが有意差は無かった。投与後2-4時間では $SLN \geq CPZ \geq HPD \geq IMP > DZP$ ($F=2.776$, $df=4/36$, $p<0.05$) の順になり、DZP が他の全てに比較して Th-S の持続を

Table 6. Duration of thalamic-spindles after intravenous injection of psychotropics during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Drug ^{b)}	Relative duration ^{a)} of thalamic-spindle					
		0-2 hr after injection			2-4 hr after injection		
		\bar{X} ^{c)}	SD	N	\bar{X}	SD	N
Wakefulness	SLN	1.137	0.350	11	1.203	0.269	8
	CPZ	1.213	0.409	12	0.855	0.270	8
	HPD	1.109	0.462	15	0.413	0.177	7
	IMP	1.180	0.297	9	0.890	0.350	16
	DZP	0.774	0.406	34	0.696	0.321	5
Drowsiness	SLN	0.970	0.177	23	1.078	0.247	15
	CPZ	0.904	0.227	49	0.954	0.204	23
	HPD	0.838	0.242	63	0.985	0.295	22
	IMP	0.943	0.279	20	0.938	0.241	23
	DZP	0.752	0.366	24	0.798	0.368	12
Spindling & slow-wave sleep	SLN	0.933	0.254	20	1.019	0.212	14
	CPZ	1.123	0.337	27	1.106	0.327	24
	HPD	0.928	0.207	22	1.002	0.268	25
	IMP	0.715	0.254	70	0.872	0.261	20
	DZP	0.838	0.190	17	0.811	0.216	22
Paradoxical sleep	SLN	0.937	0.285	13	0.989	0.279	8
	CPZ	0.606	0.324	7	0.691	0.226	8
	HPD	0.802	0.318	6	0.808	0.255	10
	IMP	/ ^{d)}	/	/	0.758	0.315	8
	DZP	0.688	0.373	6	0.519	0.241	7

a) Values in the duration of thalamic-spindles compared to control (mean=1.000). b) SLN, saline; CPZ, chlorpromazine; HPD, haloperidol; IMP, imipramine; DZP, diazepam. c) \bar{X} , mean; SD, standard deviation; N, number of subjects. d) /, absence of subject.

有意に短縮させた ($0.001 < p < 0.01$).

3) Cd-S の平均振幅

表7のように、投与後0-2時間では $DZP > SLN \geq CPZ \geq HPD$ の順になり ($F=6.870$, $df=3/18$, $p<0.01$), DZP が他の全てに較べて Cd-S の振幅を有意に増大させた ($0.001 < p < 0.01$). 投与後2-4時間では $SLN \geq DZP \geq CPZ \geq IMP \geq HPD$ の順となったが、有意差は無かった。

4) Cd-S の平均持続

表8のように、投与後0-2時間では $DZP > SLN \geq HPD \geq CPZ$ の順となり ($F=8.462$, $df=3/18$, $p<0.01$), DZP が他の全てに較べて有意に Cd-S の持続を延長させた ($p<0.001$). 投与後2-4時間では $DZP \geq SLN \geq CPZ \geq HPD \geq IMP$ の順となったが、有意差は無かった。

考 察

Th-S と Cd-S の振幅と持続は様々な薬物によって影響を受けたが、Th-S と Cd-S の振幅が増大し持続が延長するのはそれぞれを産生する系が薬物によって促進され、振幅が減少し持続が短縮するのは抑制されたことを示すと考えられる。以下、どのような神経伝達機構がこれに関与しているかを検討する。

CPZ は Th-S を抑制したと考えられるが (表1), これは投与後全経過の覚醒期と投与後0-2時間の逆説睡眠期で認められ、いずれも皮質覚醒の状態が生じた。すなわち CPZ による Th-S の抑制は、睡眠・覚醒周期に依存した現象であると考え

られる。HPD は、投与後0-2時間の覚醒期と微睡眠期および投与後2-4時間の覚醒期と逆説睡眠期で Th-S を抑制した (表2)。これらから、HPD も睡眠・覚醒周期依存的に Th-S を抑制したと考えられる。Cd-S については、CPZ (表1) と HPD (表2) が投与後2-4時間の紡錘波・徐波睡眠期で Cd-S の促進を生じ、HPD (表2) は投与後0-2時間の微睡眠期と投与後2-4時間の覚醒期、微睡眠期、逆説睡眠期で Cd-S の抑制を生じたと考えられる。すなわち、Cd-S 産生機構も CPZ と HPD に対して睡眠・覚醒周期依存的な感受性を持つと考えられる。Andén ら¹⁶⁾や Praag¹⁷⁾によれば、CPZ は同程度の比較的弱い抗ノルアドレナリン (noradrenaline, NA) 作用と抗ドーパミン (dopamine, DA) 作用を持ち、HPD は強力な抗 DA 作用と軽度の抗 NA 作用を持ち、共に幾らかの抗コリン (acetylcholine, Ach) 作用をあわせ持つ。Fuxe ら¹⁸⁾によると、上行性 NA ニューロンの背側経路はその細胞体を主として青斑核に発し、CL を含む視床その他へ軸索を送り、内側前脳束を経て大脳皮質に至る。Andén ら¹⁶⁾や Bédard²⁰⁾によると、DA ニューロンは N-SS を構成する中脳黒質から Cd や被殻等へ向って最も太い神経線維を投射している。Nakamura ら²¹⁾によれば、Ach ニューロンは Cd や被殻などの N-SS には高濃度に存在し、大脳皮質には極めて少なく CL を含む視床でもかなり少ない。Poussart ら²²⁾は、Ach を Cd に投与すると Cd-S が得られることを示した。Kean ら²³⁾は Ach を Cd に投与すると Cd-S が増加し行動睡眠 (behavioral sleep) が生じ、Ach エステラーゼ阻

Table 7. Amplitude of caudate-spindles after intravenous injection of psychotropics during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Drug ^{b)}	Relative amplitude ^{a)} of caudate-spindle					
		0-2 hr after injection			2-4 hr after injection		
		\bar{X} ^{c)}	SD	N	\bar{X}	SD	N
Wakefulness	SLN	1.290	0.341	4	0.821	0.176	8
	CPZ	0.940	0.461	7	0.780	0.264	6
	HPD	0.843	0.128	4	0.503	0.144	4
	IMP	1.160	0.302	16	0.900	0.402	13
	DZP	0.658	0.324	16	0.425	0.266	4
Drowsiness	SLN	1.044	0.203	16	1.119	0.169	9
	CPZ	1.005	0.262	53	1.067	0.311	26
	HPD	0.796	0.239	62	0.873	0.171	22
	IMP	0.986	0.240	25	0.927	0.237	24
	DZP	0.806	0.268	19	0.927	0.209	12
Spindling & slow-wave sleep	SLN	1.083	0.205	22	1.004	0.176	15
	CPZ	1.043	0.194	30	1.122	0.149	25
	HPD	1.140	0.352	21	1.233	0.276	17
	IMP	0.810	0.216	69	0.908	0.183	12
	DZP	1.116	0.180	19	1.072	0.154	16
Paradoxical sleep	SLN	1.051	0.349	10	0.928	0.194	5
	CPZ	0.903	0.262	4	0.866	0.274	5
	HPD	0.773	0.378	4	0.669	0.387	8
	IMP	/ ^{d)}	/	/	0.674	0.163	5
	DZP	3.373	1.926	4	0.886	0.326	7

a) Values in the amplitude of caudate-spindles compared to control (mean=1.000). b) SLN, saline; CPZ, chlorpromazine; HPD, haloperidol; IMP, imipramine; DZP, diazepam. c) \bar{X} , mean; SD, standard deviation; N, number of subjects. d) /, absence of subject.

害剤であるフィズスティグミンを伴う Ach の投与では自発紡錘波 (spontaneous spindle) と Cd-S の減少が生じ行動覚醒 (behavioral arousal) が生ずることを観察した。以上の報告は、Th-S 産生機構には NA ニューロンが関与し、Cd-S 産生機構には Ach ニューロンと DA ニューロンが関与することを示している。NA を遮断する CPZ や HPD が覚醒期や逆説睡眠期で Th-S を抑制することは、CL が関与する DTCPS の NA ニューロンは生理的には皮質覚醒の状態では Th-S を促進すると考えられる。一方、Cd-S は睡眠・覚醒段階毎に抑制されたり促進されたりしているが、これは N-SS における Ach ニューロンと DA ニューロンの機能が睡眠・覚醒周期に従って変化することを意味している。

IMP は、投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期と投与後 2-4 時間の逆説睡眠期で Th-S と Cd-S を等しく抑制し (表 3)、DTCPS と N-SS の同期化機構は IMP に対して睡眠・覚醒周期依存的に感受性を持つと考えられる。IMP は Salama ら²⁰ によれば NA の、Carlsson ら²⁰ によればセロトニン (serotonine) すなわち 5-ハイドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) の再吸収遮断作用を持ち、抗 Ach 作用¹⁷⁾ をあわせ持つ。青斑や青斑下核から発した NA ニューロンで N-SS に至るものは知られていない。Vogt²⁰ によれば、NA は CL を含む視床には中等度含まれているが Cd ではかなり低い。したがって、NA が CL と Cd に共通の結果をもたらす可能性

は低い。Ach は Cd には高濃度に存在するが、視床の CL ではかなり少ない²¹⁾。したがって、Ach も Th-S と Cd-S の抑制のための共通の機序とはなりにくい。そもそも徐波睡眠期では Ach の活動性が低下していることを示唆する報告が多い。Kanai ら²¹⁾ は、ネコの中脳網様体を高頻度刺激することで脳波の脱同期化が得られ、大脳皮質からの Ach の遊出が数倍増加すると報告している。徐波睡眠期 (non rapid eye movement, NREM)、逆説睡眠期 (rapid eye movement, REM)、覚醒期に大脳皮質表面から遊出する Ach の量を測定した Jasper ら²⁰ は、REM 睡眠と覚醒時に Ach 遊出率が増加する傾向を認めている。Gadea-Ciria ら²⁰ によれば、Cd からの Ach 遊出については NREM 睡眠時の遊出量が最も少なく、覚醒時の遊出量はそれよりも多く、REM 睡眠時のそれが最も多かったという。NREM 睡眠時には Ach のニューロンの活動性は低く、IMP の紡錘波・徐波睡眠期における Th-S と Cd-S の抑制を抗 Ach 作用で説明することは困難である。一方、Bogdanski ら²⁰ のイヌにおける 5-HT の脳内分布をみると、CL や Cd に中等度存在している。この点、5-HT が Th-S と Cd-S に同時に働きかけるための条件としては都合が良い。Dahlström ら²¹⁾ によると、5-HT ニューロンの細胞体は縫線核に局在し、上行性・下行性軸索を出し、上行性のものは内側前脳束に入り上記の各部位に終末が到達する。IMP は、5-HT 作動性機構を介して CL と Cd の同期化機構を同時に抑制したと考えられるが、DTCPS と

Table 8. Duration of caudate-spindles after intravenous injection of psychotropics during sleep-wakefulness cycle

Sleep stage after injection	Drug ^{b)}	Relative duration ^{a)} of caudate-spindle					
		0-2 hr after injection			2-4 hr after injection		
		\bar{X} ^{c)}	SD	N	\bar{X}	SD	N
Wakefulness	SLN	1.195	0.328	4	0.925	0.477	8
	CPZ	0.904	0.581	7	0.798	0.210	6
	HPD	0.715	0.275	4	0.510	0.251	4
	IMP	0.880	0.366	5	0.839	0.421	13
	DZP	0.894	0.513	16	0.528	0.443	4
Drowsiness	SLN	1.051	0.221	16	1.040	0.270	9
	CPZ	0.864	0.251	53	0.997	0.345	26
	HPD	0.771	0.308	62	0.957	0.306	22
	IMP	0.790	0.200	25	0.909	0.246	24
	DZP	0.953	0.370	19	0.999	0.212	12
Spindling & slow-wave sleep	SLN	1.011	0.185	22	1.007	0.185	15
	CPZ	1.010	0.195	30	1.074	0.233	25
	HPD	0.986	0.243	21	1.138	0.343	17
	IMP	0.734	0.267	69	0.925	0.180	12
	DZP	1.181	0.246	19	1.113	0.234	19
Paradoxical sleep	SLN	0.860	0.290	10	0.904	0.328	5
	CPZ	0.603	0.227	4	0.710	0.224	5
	HPD	0.678	0.348	4	0.691	0.526	8
	IMP	/	/	/	0.636	0.203	5
	DZP	6.248	4.137	4	1.073	0.692	7

a) Values in the duration of caudate-spindles compared to control (mean=1.000). b) SLN, saline; CPZ, chlorpromazine; HPD, haloperidol; IMP, imipramine; DZP, diazepam. c) \bar{X} , mean; SD, standard deviation; N, number of subjects. d) /, absence of subject.

N-SS に関する 5-HT ニューロンは、誘発紡錘波産生機構に対して抑制的に働き、脱同期的機能を果たすものと考えられる。

表 4 のように、DZP は Th-S を全ての睡眠・覚醒段階で抑制し、DZP の Th-S に対する作用には睡眠・覚醒周期依存性がないと考えられる。一方 DZP は、投与後全経過の覚醒期と投与後 0-2 時間の微睡眠期で Cd-S を抑制し、投与後 0-2 時間の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で Cd-S を促進しており、DZP の Cd-S に対する作用には睡眠・覚醒周期依存性が存在する。すなわち、DTCPS と N-SS では相互に独自の機構によって誘発紡錘波が調節されていると考えられる。ガンマアミノ酪酸 (γ -amino-butyric acid, GABA) は脳に広く分布する神経伝達抑制物質であるが、Haefely ら³⁰⁾によると、ベンゾジアゼピン (benzodiazepine, BDZ) は GABA ニューロンに作用し GABA の作用を増強すると考えられている。無拘束下のネコで BDZ が視床髄板内核や中脳網様体を抑制するという Guerrero-Figueroa ら³¹⁾の観察があり、Andersen ら³²⁾によると視床反回抑制路を構成する介在ニューロンは抑制性機能を有し、Uno ら³³⁾によれば GABA 作動性ニューロンの可能性が示唆されている。すなわち DZP による Th-S の抑制は、視床内 GABA 作動性介在ニューロンの賦活によるものと考えられる。Precht ら³⁴⁾や Kim ら³⁵⁾によると、N-SS における GABA は淡蒼球や被殻に発し黒質に至る GABA 作動性線状体黒質路をなし、DA 作動性黒質線状体路²⁰⁾や McGeer ら³⁶⁾のいう Cd 内の介在性 Ach ニューロンとシナプスを持つロングループフィードバック³⁷⁾を形成する。DZP による Cd-S の変化は、GABA 作動性線状体黒質路の促進によるものと考えられる。

以上のように、DTCPS の Th-S 産生機構と N-SS の Cd-S 産生機構にはそれぞれに特定の神経伝達機構が関与することが明らかとなった。そこで次に、誘発紡錘波の各薬物に対する睡眠・覚醒周期に従った反応の変化を検討することにより、Th-S 産生機構と Cd-S 産生機構の生理的な機能を調べる。

覚醒期において、DZP は DTCPS と N-SS とに抑制的な影響を及ぼし (表 4, 5, 6, 7, 8), HPD は DTCPS と N-SS を抑制し (表 2, 5, 6, 7, 8), CPZ は DTCPS だけを抑制したと考えられる (表 1, 5, 6)。NA は視床下部、脳幹、視床 CL などに多く含まれ¹⁸⁾、DA^{19,20)}や Ach²¹⁾は Cd に多く分布する。CPZ や HPD が覚醒期に DTCPS で効果を現したのは、DTCPS における NA 感受性が高いためであると考えられる。N-SS では Ach 感受性が高いために HPD の抗 Ach 作用が有効に働いたと考えられる。CPZ が Cd-S に対して無影響だったのは、CPZ の抗 Ach 作用は HPD に比べて弱いためであると思われる。DZP の効果は CPZ や HPD とは異なった神経機構によって調節されていると推測される。Polc ら⁴⁰⁾は、BDZ 受容体が GABA 受容体やクロール (Cl⁻) チャンネルと複合体を形成するという。Braestrup⁴¹⁾や Möhler ら⁴²⁾によれば、BDZ 特異的結合部位は脳皮質に多く、次いで視床に多い。Okada⁴³⁾によれば、GABA の脳内分布は黒質や淡蒼球に多く、次いで CL や Cd にも存在する。覚醒期で DZP が DTCPS と N-SS を同時に強力に抑制したのは、覚醒期で両系の GABA 感受性が高いことを示していると考えられる。

微睡眠期では覚醒期と同様に、HPD と DZP が DTCPS (表 2, 4, 5, 6) と N-SS (表 2, 4, 7, 8) を抑制したと考えられる。CPZ が微睡眠期で DTCPS にもはや影響を与えなくな

り、HPD の DTCPS への抑制時間が投与後の前半だけに短縮したのは、微睡眠期では DTCPS の NA 活動が生理的に低下するために両薬物の NA 遮断作用が無効になるためではないかと考えられる。一方、HPD による Cd-S の抑制は、覚醒期に較べて微睡眠期ではさらに強力になり (表 7), N-SS の Ach ニューロンの活動性が高まっていると考えられる。DZP の DTCPS に対する抑制作用は微睡眠期でも認められ、視床内 GABA ニューロンの活動は覚醒期と微睡眠期では同様に生じていると考えられる。N-SS に対する DZP の抑制効果も覚醒期にひき続いて認められるが、作用時間は短縮し (表 4), 微睡眠期では N-SS の GABA 活動は覚醒期よりも低下したと考えられる。

紡錘波・徐波睡眠期では DZP が DTCPS を抑制する反面 (表 4, 5, 6) N-SS を促進し (表 4, 7, 8), CPZ と HPD は N-SS を促進するだけになり (表 1, 2, 7, 8), IMP は DTCPS と N-SS を同時に抑制したと考えられる (表 3, 5, 6, 7, 8)。紡錘波・徐波睡眠期に至って CPZ と HPD が Th-S に影響を及ぼさなくなったのは、DTCPS における NA 活動が紡錘波・徐波睡眠期では完全にその活動を停止したからであると考えられる。一方、CPZ と HPD は Cd-S を促進したが、紡錘波・徐波睡眠期では Ach ニューロンよりも DA ニューロンの活動の方が優勢になるために CPZ と HPD の持つ抗 DA 作用がより効果的になったからではないかと考えられる。DZP は覚醒期や微睡眠期と同様に紡錘波・徐波睡眠期でも Th-S を抑制し、DTCPS の GABA 機構は DZP によって促進されたと考えられる。ところが Cd-S は、DZP によって覚醒期と微睡眠期で抑制されたが紡錘波・徐波睡眠期では逆に促進された。このことから、N-SS の GABA ニューロンは睡眠・覚醒周期に依存した活動を持つ DA や Ach ニューロンと連係しながら Cd-S を調節すると推測される。IMP による Th-S と Cd-S の変化は覚醒期や微睡眠期では殆ど認められず、睡眠が紡錘波・徐波睡眠期に達して初めて生じた。これは、DTCPS と N-SS の 5-HT ニューロンが紡錘波・徐波睡眠期で活動し始めることを示すものと思われる。

逆説睡眠期において、CPZ と HPD は DTCPS (表 1, 2, 5, 6) と N-SS (表 1, 2, 7, 8) を抑制し、IMP は DTCPS と N-SS を同様に抑制し (表 3, 5, 6, 7, 8), DZP は DTCPS を抑制し (表 4, 5, 6) N-SS を促進したと考えられる (表 4, 7, 8)。CPZ や HPD による Th-S の抑制は、逆説睡眠期では覚醒期と同程度に生じ、DTCPS では再び NA 活動が盛んになったと考えられる。IMP による Th-S と Cd-S の抑制は投与後 2-4 時間の逆説睡眠期で認められ、紡錘波・徐波睡眠期の投与後 0-2 時間に較べて延長している。従って、DTCPS と N-SS の 5-HT 機構の活動は紡錘波・徐波睡眠期よりも逆説睡眠期の方が高いものと推測される。DZP が Th-S を抑制したことから逆説睡眠期でも DTCPS で GABA 活動が存在すると考えられるが、DZP によって Th-S は全ての睡眠・覚醒周期で抑制されたことになり、視床における GABA 機構は睡眠・覚醒機構に対して独立した営みを行い DTCPS が関与する誘発紡錘波産生機構を常に抑制する機能を持つと考えられる。ところで Cd-S は HPD と DZP によって覚醒期と微睡眠期で抑制され、紡錘波・徐波睡眠期では促進された。ところが逆説睡眠期になると HPD は Cd-S を抑制し、DZP は Cd-S を促進するという相違がみられた。これらの結果を比較することは、N-SS におけるニューロン活動の睡眠・覚

醒周期による変化を考える上で重要である。木下³⁰⁾によると、N-SS で GABA ニューロンと DA ニューロンと介在性 Ach ニューロンとはシナプスを持ち、GABA ニューロンは DA ニューロンを抑制し、DA ニューロンは Ach ニューロンを抑制し、Ach ニューロンは GABA ニューロンを抑制するとされている。DZP を投与すると GABA ニューロンが促進されて DA ニューロンの抑制が生じ、DA ニューロンによる Ach ニューロンの抑制が解除されて Cd-S の促進が直ちに生じると解釈される。HPD の投与では DA ニューロンと介在性 Ach ニューロンの遮断が生じるが、DA と Ach の活動水準が Ach 優位のときには HPD の抗 Ach 作用が抗 DA よりも有効になって Cd-S が抑制され、DA 優位のときには抗 DA 作用の方が抗 Ach 作用よりも有効になって Cd-S が促進されるのではないかと考えられる。

以上の所見から、DTCPS の Th-S 産生機構と N-SS の Cd-S 産生機構が睡眠・覚醒周期に従って果たしている生理的な機能を要約すると次のようになると思われる。DTCPS の NA 作動性機構は、Th-S 産生機構を促進することで覚醒期や逆説睡眠期などの皮質覚醒に逆らう機能を果たすと考えられる。DTCPS の GABA 作動性機構は、全ての睡眠・覚醒周期において Th-S 産生機構を抑制することで徐波睡眠に逆らっていると考えられる。N-SS の Ach 作動性機構と DA 作動性機構はその相互活動によって、覚醒期と微睡眠期では Cd-S 産生機構を促進することで睡眠が進行するように働き、紡錘波・徐波睡眠期では Cd-S 産生機構を抑制することで紡錘波・徐波睡眠期が維持されることに逆らい、逆説睡眠期では Cd-S 産生機構を促進することで逆説睡眠期が維持されることに逆らっていると考えられる。N-SS の GABA 作動性機構は、全ての睡眠・覚醒周期においてそれ自体は抑制的に機能しながら Ach と DA の相互活動に影響を及ぼし、覚醒期と微睡眠期および紡錘波・徐波睡眠期ではその相互活動を抑制することでそれらの睡眠・覚醒段階が維持されるように働き、逆説睡眠期では促進することによって睡眠・覚醒段階が維持されることに逆らっていると考えられる。DTCPS と N-SS における 5-HT 作動性機構は、Th-S 産生機構と Cd-S 産生機構を抑制することによって紡錘波・徐波睡眠期が維持されることに逆らい、逆説睡眠期を安定的に維持していると考えられる。

Th-S および Cd-S 産生機構は、睡眠・覚醒周期に従って活動水準を変化させ、睡眠・覚醒の維持に関わる機能を果たすと考えられる。

次に、Th-S と Cd-S の変化を背景皮質脳波や動物の行動上の特徴と対比させて比較し、それぞれの系の相互関係を検討する。

CPZ や HPD や DZP の投与では共通して Th-S の抑制が生じ(表 1, 2, 4), DTCPS が抑制されたと考えられる。武内¹²⁾は、慢性ネコに CPZ (0.5~2.0mg/kg) を静脈注射すると睡眠・覚醒周期に占める覚醒期の割合が軽度減少し、HPD (0.05~0.2mg/kg) の静脈注射では覚醒期の割合に変化が生じないことを観察した。吉本⁴⁰⁾は、慢性ネコに DZP (1mg/kg) を静脈注射して覚醒期の割合が有意に増加することを観察した。Bradley ら⁴¹⁾は、CPZ が脳波を徐波化することから CPZ が特殊感覚路の側枝と網様体間のシナプスを遮断するために感覚入力に脳幹網様体へ流入することが阻止されるとした。しかし、覚醒期の量の増減を DTCPS と脳幹網様体の抑制だけに関連し

て説明することは困難である。HPD は投与後 2~4 時間で Cd-S を抑制し(表 2), DZP は投与直後から全経過にわたって Cd-S を抑制したと考えられ(表 4), Cd-S の抑制は DZP, HPD の順に強く CPZ は無影響であった(表 7, 8)。すなわちこれらの薬物による Cd-S の変化と覚醒期の増減には一定の平行関係があるように思われ、Th-S の抑制に Cd-S の抑制が加わるような場合には、その程度に応じて覚醒期の量が増えると考えられる。Cd は、視床に対する修飾入力としての機能を果し⁴²⁾、動物の行動に対する抑制系を構成する⁴³⁾と考えられている。Shimamoto ら⁴⁴⁾は Cd の単一刺激によって視床と皮質で一致する群発を生じさせ、Cd の低頻度刺激により視床には漸増・漸減する誘発反応が生じるが自発紡錘波に対する漸増・漸減はみられなかったことから、Cd は DTCPS を駆動することは出来るが完全に制御することは出来ないようであると結論づけた。これらは、Cd が視床を同期的に駆動することを示唆している。つまり、DZP は DTCPS と N-SS の同期系を共に抑制するために覚醒期の量が増加し、CPZ は N-SS に影響せずに DTCPS の同期系と中脳網様体の賦活系とを抑制し、その相互関係で覚醒期が減少すると想定される。HPD は DTCPS と N-SS の同期系を抑制したが、CPZ と同様に中脳網様体を同時に強く抑制するなら覚醒期の量は増えないと考えられる。以上の結果は、睡眠・覚醒リズムは中脳網様体と DTCPS の活動に基づくが、Cd はそれらに協同して覚醒水準に積極的な影響を与えることを示している。

武内¹²⁾は HPD (0.05~0.2mg/kg) を慢性ネコに静脈注射すると、睡眠・覚醒周期に占める微睡眠期の割合が増加し、脳波的には浅い睡眠段階にあるのに睡眠姿勢は深い睡眠状態を思わせる解離現象が出現することを観察した。吉本⁴⁰⁾は DZP (1mg/kg) を慢性ネコに静脈注射して、微睡眠期の割合が増加することを報告している。上の報告は、HPD と DZP が微睡眠期を増加させることを示している。HPD は投与後 0~2 時間の微睡眠期で Th-S の振幅と持続を抑制し、投与後全経過の微睡眠期で Cd-S の振幅を抑制し、投与後 0~2 時間の微睡眠期で持続を抑制した(表 2)。DZP は全経過の微睡眠期で Th-S の振幅を抑制し、投与後 0~2 時間の微睡眠期で Cd-S の振幅を抑制した(表 4)。すなわち微睡眠期において Th-S と Cd-S が同時に抑制されるような場合には、皮質脳波は微睡眠期のままに留め置かれ紡錘波・徐波睡眠期へ移行することが妨げられる。またこのことは、覚醒期において Th-S と Cd-S の抑制が同時に生じた場合、皮質脳波が高い覚醒水準を保ち続けたことと同一の現象が CL と Cd の機能連係によって営まれることを示しており、CL と Cd は協同して睡眠が円滑に進行するための機能を果たしていると考えられる。

武内¹²⁾によると、慢性ネコに HPD (0.025~0.5mg/kg) を静脈注射すると、紡錘波・徐波睡眠期の割合は変化しないが紡錘波・徐波睡眠期の出現が不安定になるという。今回の実験では HPD は Th-S に影響せず(表 2), CL が直接 HPD の影響を受けているとは考えられない。伊藤⁴⁵⁾は慢性ネコに HPD (1mg/kg) を静脈注射して中脳網様体の高頻度刺激による皮質覚醒反応(electroencephalogram arousal reaction, EEGAR)を調べたところ、EEGAR が促進されることを観察し、CL は中脳網様体から促進された脱同期的影響を受けているとした。一方、HPD は投与後 2~4 時間の紡錘波・徐波睡眠期で Cd-S の振幅を促進したので(表 2), CL は Cd から賦活された同期的駆動

を受けていると考えられる。すなわち HPD の投与によって、CL は同期的入力と脱同期的入力とを生理的状況における以上に受け、紡錘波・徐波睡眠期が安定を欠くことになると思われる。CPZ も Th-S には無影響だったが、投与後 2-4 時間の紡錘波・徐波睡眠期で Cd-S の振幅を促進した (表 1)。CPZ の場合、CL は Cd から賦活された同期的入力を受け、中脳網様体からの脱同期的入力は減少し^{47,48)}、安定した紡錘波・徐波睡眠期が得られると考えられる。慢性ネコに DZP (1mg/kg) を静脈注射した竹島¹¹⁾ は、CL を刺激して得られる漸増反応の振幅が減少したという。中村⁴⁹⁾ は同様の方法で IMP (1mg/kg) を慢性ネコに静脈注射して、漸増反応が抑制されることを観察した。伊藤⁴⁾ は慢性ネコに DZP (0.5mg/kg) を静脈注射して EEGAR が抑制され、IMP (1mg/kg) の静脈注射によって EEGAR が顕著に抑制されることを観察した。吉本⁴⁰⁾ は同様の方法でネコに DZP (0.2~1mg/kg) を静脈注射して、紡錘波・徐波睡眠期が有意に減少したという。武内¹²⁾ は IMP (0.5~2mg/kg) を慢性ネコに静脈注射して、紡錘波・徐波睡眠期が増加することを観察した。以上の DZP と IMP に関する報告は、両薬物が中脳網様体と DTCPS を同時に抑制することを示している。Th-S に対する効果からは、DTCPS に対して DZP は IMP よりも強い抑制作用を持つと考えられる (表 5)。中脳網様体に対する DZP と IMP の作用⁴⁰⁾ を比較すると、IMP には強力な中脳網様体抑制作用があると考えられる。DZP は Cd-S を促進し (表 4)、IMP は Cd-S を抑制したと考えられるところから (表 3)、DZP では DTCPS の同期系の抑制による脳波の非同期化傾向が、中脳網様体の抑制と N-SS の同期系の促進による同期化傾向よりも優位になり紡錘波・徐波睡眠期が減少する。IMP では DTCPS や N-SS の同期系の抑制による脳波の非同期化傾向よりも中脳網様体の抑制による非脱同期化傾向の方がより優勢になり、紡錘波・徐波睡眠期が増加することになると考えられる。以上から、紡錘波・徐波睡眠期の開始には中脳網様体と DTCPS が関与するが、紡錘波・徐波睡眠期の安定度については中脳網様体と N-SS とが関与すると考えられる。

逆説睡眠期では、CPZ の投与後 0-2 時間と HPD や IMP や DZP の投与後 2-4 時間で Th-S が抑制され、HPD や IMP の投与後 2-4 時間では Cd-S が抑制され、DZP 投与後 0-2 時間で Cd-S が促進されたと考えられる (表 1, 2, 3, 4)。以上の結果は、逆説睡眠期においても CL や Cd が向精神薬に反応することを示している。しかし逆説睡眠期では他の睡眠・覚醒段階とは異なり、これらの向精神薬の投与にもかかわらず皮質脳波に変化が生じない^{11,12)}。Magoun⁵⁰⁾ は、深い速波睡眠つまり逆説睡眠中は非特殊視床・皮質系の同期化機序が抑制されていると説明しているが、今回の実験では逆説睡眠中も DTCPS や N-SS の同期系は感受性を保ったままであることから、CL や Cd の機能水準の変化が皮質に有効に伝達されない仕組みが存在すると推測される。HPD や IMP は Th-S と Cd-S を同じ時間帯で抑制したが、これは DTCPS や N-SS の同期系が同時に似たような機能的変化を起こしたことを示している。このような Th-S と Cd-S の同時的な抑制は、HPD や DZP 投与による覚醒期と微睡眠期で認められた (表 2, 4)。CPZ 投与では、Th-S の抑制だけがみられ Cd-S は変化しなかった。この場合、CL は Cd の変化を伴わずにその機能を変化させ得ることを示している。このような例は、CPZ 投与の覚醒期で認められた (表 1)。DZP 投与では、Th-S は抑制されたが

Cd-S は逆に促進され、CL と Cd は正反対の機能変化を起こしている。この例は、DZP 投与の紡錘波・徐波睡眠期で認められた (表 4)。すなわち DTCPS の Th-S 産生機構は常に抑制方向の機能変化を示すが、N-SS の Cd-S 産生機構はその時々条件次第で抑制や無変化あるいは促進方向の変化を持つ。すなわち生理的条件下では、DTCPS の同期系は常に最大の同期化が達成されるような一定方向を向いた機能を営み、N-SS の同期系は同期化と脱同期化の両方向を向いた機能を営むと考えられる。

結 論

脳内に慢性に電極を埋め込んだ成熟ネコ 10 匹を用い、DTCPS の核である CL と N-SS の核である Cd を単一刺激して得られた群発をそれぞれ Th-S および Cd-S と呼び、動物の伏在静脈から投与された様々な向精神薬の影響下でそれらの変化の様相を調べた。対照として SLN を用いた。動物の睡眠・覚醒段階は、覚醒期、微睡眠期、紡錘波・徐波睡眠期、逆説睡眠期の 4 期に分け、向精神薬の Th-S と Cd-S に対する影響を投与前、投与後 0-2 時間、投与後 2-4 時間の 3 群に分けて比較検討した。得られた結果は次のごとく要約される。

1. CPZ (1mg/kg) は、Th-S の振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の逆説睡眠期で減少させ、Th-S の持続を投与後全経過中の逆説睡眠期で短縮させた。Cd-S については、振幅を投与後 2-4 時間中の紡錘波・徐波睡眠期で増大させ、持続を投与後全経過中の逆説睡眠期で短縮させた。

2. HPD (1mg/kg) は、Th-S の振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の微睡眠期および投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で減少させ、持続を投与後 2-4 時間中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の微睡眠期で短縮させた。Cd-S については、振幅を投与後 2-4 時間中の覚醒期と投与後全経過中の微睡眠期および投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で減少させ、逆に投与後 2-4 時間中の紡錘波・徐波睡眠期で増大させ、持続を投与後 0-2 時間中の微睡眠期で短縮させた。

3. IMP (1mg/kg) は、投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で Th-S の振幅を減少させ、持続を短縮させた。Cd-S については、投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で振幅を減少させ、持続を短縮させ、投与後 0-2 時間中の微睡眠期で持続を短縮させた。

4. DZP (1mg/kg) は、Th-S の振幅を睡眠・覚醒の全段階で投与後の全経過にわたり減少させ、持続を投与後 0-2 時間中の微睡眠期と投与後全経過中の紡錘波・徐波睡眠期および投与後 2-4 時間中の逆説睡眠期で短縮させた。Cd-S については、振幅を投与後全経過中の覚醒期と投与後 0-2 時間中の微睡眠期で減少させ、投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と投与後 0-2 時間中の逆説睡眠期で増大させ、持続を投与後 0-2 時間中の紡錘波・徐波睡眠期と逆説睡眠期で延長させた。

以上の結果に基づき、各薬物の Th-S と Cd-S とに対する作用を比較し、DTCPS と N-SS の同期系に関わる神経支配様式と睡眠・覚醒周期に連動する各同期系の機能ならびにその相互関係を考察した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に直接の御指導と御校閲をいただいた山口成良教授に心より御礼申し上げます。協同研究者の吉本博昭博士、伊

藤達彦博士, 沢田滋樹先生, 清田吉和先生, 久保田陽介先生, そして統計学的方法について御教示いただいた金沢大学医学部衛生学教室の橋本和夫教授と福井大学教育学部の中村圭佐教授に厚く御礼申し上げます。また、顕微鏡標本作成に御助力をいただいた池田輝男文部技官に心より感謝致します。本論文の要旨は、第10回日本脳波・筋電図学会学術大会(名古屋, 1980年)ならびに第10回国際脳波・臨床神経生理学会議(京都, 1981年)において発表した。

文 献

- 1) Morison, R. S. & Dempsey, E. W.: A study of thalamocortical relations. *Am. J. Physiol.*, 135, 281-292 (1942).
- 2) Jasper, H. H.: Unspecific thalamocortical relations. *In* J. Field, H. W. Magoun & V. E. Hall (eds.), *Handbook of Physiology*, 2nd ed., p1307-1321, American Physiological Society, Washington, D. C., 1960.
- 3) Jasper, H.: Diffuse projection systems: The integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1, 405-419 (1949).
- 4) Umbach, W.: Zur Elektrophysiologie des Caudatum der Katze: elektrische Reizung und Krampfauslösung in verschiedenen Grosshirnstrukturen und ihre Beziehung zum Nucleus Caudatus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 199, 553-572 (1959).
- 5) Buchwald, N. A., Wyers, E. J., Okuma, T. & Heuser, G.: The "caudate-spindle" I. Electrophysiological properties. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13, 509-518 (1961).
- 6) Heuser, G., Buchwald, N. A. & Wyers, E. J.: The "caudate-spindle" II. Facilitatory and inhibitory caudate-cortical pathways. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13, 519-524 (1961).
- 7) Buchwald, N. A., Wyers, E. J., Lauprecht, C. W. & Heuser, G.: The "caudate-spindle" III. A behavioral index of caudate-induced inhibition. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 13, 531-537 (1961).
- 8) Moruzzi, G. & Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1, 455-473 (1949).
- 9) Yamaguchi, N., Ling, G. M. & Marczyński, T. J.: Recruiting responses observed during wakefulness and sleep in unanesthetized chronic cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 17, 246-254 (1964).
- 10) 安藤次郎: ネコの覚醒水準の変動と漸加反応 (recruiting response) の関係について—主として電子計算機による解析. *精神神経誌*, 70, 393-418 (1968).
- 11) 竹島俊雄: ネコの睡眠・覚醒機構に対する催眠薬 (主に Nitrazepam および γ -Hydroxybutyric Acid) の影響について. *精神神経誌*, 73, 495-532 (1971).
- 12) 武内 徹: ネコの睡眠・覚醒機構に対する向精神薬の影響について. *精神神経誌*, 75, 424-459 (1973).
- 13) Jasper, H. H. & Ajmone Marsan, C.: A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. 1st ed., Fr 2.0-Fr 18.5, The National Research Council of Canada, Ottawa, 1954.
- 14) Snider, R. S. & Niemer, W. T.: A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain. 1st ed., A 19.5-P 11.0, The Univ. of Chicago press, Chicago, 1961.
- 15) Okuma, T., Fujimori, M. & Hayasi, A.: An electrographic study on the modification of the sleep cycle pattern by repeated arousal stimulation in both man and cats. (The study on sleep, III.) *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 18, 63-77 (1964).
- 16) Andén, N. E., Butcher, S. G., Corrodi, H., Fuxe, K. & Ungerstedt, U.: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.*, 11, 303-314 (1970).
- 17) Praag, H. M. van: *Psychotropic Drugs*, 1st ed., p109-134, Brunner & Mazel Inc. New York, 1978.
- 18) Fuxe, K., Hökfelt, T. & Ungerstedt, U.: Morphological and functional aspects of central monoamine neurons. *In* C. C. Pfeiffer & J. R. Smythies (ed.), *Internal Review of Neurobiology*, 13, p93-126, Academic press, New York, 1970.
- 19) Andén, N. E., Carlsson, A., Dahlström, A., Fuxe, K., Hillarp, N. A. & Larsson, K.: Demonstrating and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci.*, 3, 523-530 (1964).
- 20) Bédard, P., Larochelle, L., Parent, A. & Poirier, J.: The nigrostriatal pathway: A correlative study based on neuroanatomical and neurochemical criteria in the cat and the monkey. *Exp. Neurol.*, 25, 365-377 (1969).
- 21) Nakamura, Y., Hassler, R., Kataoka, K., Bak, I. J. & Kim, J. S.: Regional distribution of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activity in baboon brain. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 30, 185-194 (1976).
- 22) Poussart, Y. & Langlois, J. M.: Electrophysiological activity following chemical and electrical stimulation of the caudate nucleus. A comparative study. *Brain Res.*, 110, 623-628 (1976).
- 23) Kean, P. E. & Hall, R. C.: The effect of acetylcholine and dopamine on the caudate spindle in cats. *J. Neurosci. Res.*, 3, 209-216 (1977).
- 24) Salama, A. I., Insalaco, J. R. & Maxwell, R. A.: Concerning the molecular requirements for the inhibition of the uptake of racemic ^3H -norepinephrine into rat cerebral cortex slices by tricyclic antidepressants and related compounds. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 178, 474-481 (1971).
- 25) Carlsson, A., Corrodi, H., Fuxe, K. & Hökfelt, T.: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine. *Eur. J. Pharmacol.*, 5, 357-366 (1969).
- 26) Vogt, M.: The concentration of sympatin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol.*, 123, 451-481 (1954).
- 27) Kanai, T. & Szerb, J. C.: Mesencephalic reticular activating system and cortical acetylcholine output. *Nature*, 205, 80-82 (1965).
- 28) Jasper, H. H. & Tessier, J.: Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science*, 172, 601-602 (1971).

- 29) Gadea-Ciria, M., Stadler, H., Lloyd, K. G. & Bartholini, G. : Acetylcholine release within the cat striatum during the sleep-wakefulness cycle. *Nature*, 243, 518-519 (1973).
- 30) Bogdanski, D. F., Weissbach, H. & Udenfriend, S. : The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamine oxidase in brain. *J. Neurochem.*, 1, 272-278 (1957).
- 31) Dahlström, A. & Fuxe, K. : Evidence for the existence of monoamine-containing neurones in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurones. *Acta Physiol. Scand.*, 62 (Suppl. 232), 1-55 (1964).
- 32) Haefely, W., Kulcsár, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P. & Schaffner, R. : Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. In E. Costa & P. Greengard (eds.), *Mechanism of Action of Benzodiazepines*, 14, p131-151, Raven Press, New York, 1975.
- 33) Guerrero-Figueroa, R., Gallant, D. M., Guerrero-Figueroa, C. & Gallant, J. : Electrophysiological analysis of the action of four benzodiazepine derivatives on the central nervous system. In S. Garattini, E. Mussini & L. O. Randall (eds.), *The Benzodiazepines*, 1st ed., p489-511, Raven Press, New York, 1973.
- 34) Andersen, P., Eccles, J. C. & Sears, T. A. : The ventrobasal complex of the thalamus: Types of cells, their responses and their functional organization. *J. Physiol. Lond.*, 174, 370-399 (1964).
- 35) Uno, M., Yosida, M. & Hirota, I. : The mode of cerebellothalamic relay transmission investigated with intracellular recording from cells of the ventrolateral nucleus of the thalamus. *Exptl. Brain Res.*, 10, 121-139 (1970).
- 36) Precht, W. & Yosida, M. : Blockage of caudate-evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin. *Brain Res.*, 32, 229-233 (1971).
- 37) Kim, J. S., Bak, I. J., Okada, Y. & Hassler, R. : Role of γ -aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. *Exp. Brain Res.*, 14, 95-104 (1971).
- 38) McGeer, P. L., McGeer, E. G., Fibiger, H. C. & Wickson, V. : Neostriatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Res.*, 35, 308-314 (1971).
- 39) 木下 潤 : 抗精神病薬の使い方と随伴症状, 第1版, 20-21 頁, 吉富製薬株式会社, 大阪, 1979.
- 40) Polc, P., Bonetti, E. P., Schaffner, R. & Haefely, W. : A three state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, β -carbolines, and phenobarbital. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 321, 260-264 (1982).
- 41) Braestrup, C., Albrechtsen, R. & Squires, R. F. : High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature*, 269, 702-704 (1977).
- 42) Möhler, H., Okada, T., Heitz, Ph. & Ulrich, J. : Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by ^3H -diazepam binding. *Life Sci.*, 22, 985-996 (1978).
- 43) Okada, Y., Nitsch-Hassler, C., Kim, J. S., Bak, I. J. & Hassler, R. : Role of γ -amino-butyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. I. Regional distribution of GABA in rabbit, rat, guinea pig and baboon CNS. *Exp. Brain Res.*, 13, 514-518 (1971).
- 44) 吉本博昭 : ネコの海馬律動波ならびに睡眠・覚醒周期に対する向精神薬 (主に Benzodiazepine 系薬物) の影響について. 十全医会誌, 88, 452-487 (1979).
- 45) Bradley, P. B. & Key, B. J. : The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 97-110 (1958).
- 46) Shimamoto, T. & Verzeano, M. : Relations between caudate and diffusely projecting thalamic nuclei. *Neurophysiol.*, 17, 278-288 (1954).
- 47) 伊藤達彦 : 慢性ネコにおける上行性網様体賦活系および汎性視床皮質投射系に及ぼす向精神薬の影響. 十全医会誌, 93, 1-28 (1984).
- 48) Bradley, P. B. & Hance, A. J. : The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 9, 191-215 (1957).
- 49) 中村圭佐 : 慢性ネコの漸増反応および増強反応に及ぼす向精神薬の影響—視床投射系に対する作用. 十全医会誌, 88, 563-591 (1979).
- 50) Magoun, H. W. : *The Waking Brain*, 2nd ed., p74-97, Charles, C. Thomas Pub. Co., Springfield, Illinois, 1963.

Influences of Psychotropics on the Diffuse Thalamocortical Projection System and the Nigro-Striatal System in Chronic Cats During Various Stages of the Sleep-Wakefulness Cycle Mikio Kubota, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **102**, 728—748 (1993)

Key words psychotropics, diffuse thalamocortical projection system, nigro-striatal system, thalamic-spindle, caudate-spindle

Abstract

The present study was performed to examine the functional relationship, in their effects on consciousness, between the diffuse thalamocortical projection system (DTCPS) and the nigro-striatal system (N-SS). Thalamic-spindle (Th-S) elicited from the central lateral nucleus and caudate-spindle (Cd-S) elicited from the caudate nucleus by a single electric shock were observed in the sleep-wakefulness cycle, in 10 unanesthetized, unrestrained cats with chronically implanted electrodes in their brains. Intravenous injection of chlorpromazine (1 mg/kg), haloperidol (1 mg/kg), imipramine (1 mg/kg), diazepam (1 mg/kg) or saline (1 mg/kg) was injected into each cat. A control record was performed for 2 hours and a post-injection record was done for 4 hours on the electroencephalograph. In analyzing the data, the control record and after injection records were categorized into three groups: preadministration, 0-2, and 2-4 hours after administration. Chlorpromazine decreased the amplitude of Th-S at wakefulness (0-2 & 2-4 hours) and paradoxical sleep (0-2 hours) and shortened the duration of Th-S at paradoxical sleep (0-2 & 2-4 hours). Chlorpromazine increased the amplitude of Cd-S at spindling & slow-wave sleep (2-4 hours) and shortened the duration of Cd-S at paradoxical sleep (0-2 & 2-4 hours). Haloperidol decreased the amplitude of Th-S at wakefulness (0-2 & 2-4 hours), drowsiness (0-2 hours) and paradoxical sleep (2-4 hours) and shortened the duration of Th-S at wakefulness (2-4 hours) and drowsiness (0-2 hours). Haloperidol decreased the amplitude of Cd-S at wakefulness (2-4 hours), drowsiness (0-2 & 2-4 hours) and paradoxical sleep (2-4 hours) and increased it at spindling & slow-wave sleep (2-4 hours). Haloperidol shortened the duration of Cd-S at drowsiness (0-2 hours). Imipramine decreased both the amplitude and duration of Th-S and Cd-S at spindling & slow-wave sleep (0-2 hours) and paradoxical sleep (2-4 hours). Imipramine decreased the duration of Cd-S at drowsiness (0-2 hours). Diazepam decreased the amplitude of Th-S at each stage of the sleep-wakefulness cycle (0-2 & 2-4 hours) and shortened the duration of Th-S at drowsiness (0-2 hours), spindling & slow-wave sleep (0-2 & 2-4 hours) and paradoxical sleep (2-4 hours). Diazepam decreased the amplitude of Cd-S at wakefulness (0-2 & 2-4 hours) and drowsiness (0-2 hours) and increased it at spindling & slow-wave sleep (0-2 hours) and paradoxical sleep (0-2 hours). Diazepam prolonged the duration of Cd-S at spindling & slow-wave sleep (0-2 hours) and paradoxical sleep (0-2 hours). From the above-mentioned results, it is concluded that noradrenaline, serotonin and γ -amino-butyric acid affect the DTCPS while acetylcholine, dopamine, serotonin and γ -amino-butyric acid affect the N-SS. The N-SS as well as the DTCPS may contribute to the mechanism of consciousness during the sleep-wakefulness cycle.